UNIVERSITÉ DE STRASBOURG FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE SCOLAIRE 1942-1943 N° 318

Les HUILES DE POISSONS en THÉRAPEUTIQUE

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le Avril 1943
devant la Faculté de Pharmacie de Strasbourg
pour obtenir le Grade de Docteur de l'Université
Mention : Pharmacie

par

Jacques DELAGRANGE

Pharmacien

Examinateurs de la Thèse : M. A. SARTORY, Professeur, Président.
M. P. CORDIER, Professeur. } Juges
M. R. SARTORY, Professeur. }

Imprimerie Générale
Jean de Bussac
2, Cours Sablon
Clermont-Ferrand
— 1943 —

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG FACULTÉ DE PHARMACIE

ANNÉE SCOLAIRE 1942-1943 N° 318

Les HUILES DE POISSONS en THÉRAPEUTIQUE

THÈSE

présentée et soutenue publiquement le Avril 1943
devant la Faculté de Pharmacie de Strasbourg
pour obtenir le Grade de Docteur de l'Université
Mention : Pharmacie

par

Jacques DELAGRANGE

Pharmacien

Examinateurs de la Thèse
- M. A. SARTORY, Professeur, Président.
- M. P. CORDIER, Professeur. } Juges
- M. R. SARTORY, Professeur. } Juges

Imprimerie Générale
Jean de Bussac
2, Cours Sablon
Clermont-Ferrand
— 1943 —

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTÉ DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. A. SARTORY, *Doyen*, C. ✻, I. ✪, C. ✠
VOLMAR, *Assesseur*, ✻, I. ✪.
MARANDON, *Secrétaire*, ✻, ✠, ✠, ✪.

DOYEN HONORAIRE

M. JADIN, O. ✻, I. ✪, ✠.

PROFESSEURS

MM.	A. SARTORY, C. ✻, I. ✪, C. ✠.	Bactériologie.
	LAVIALLE, ✻, I. ✪, ✠.....	Botanique
	VOLMAR, ✻, I. ✪.....	Chimie organique.
	GUILLAUME, O. ✻, ✠, I. ✪, O. ✠	Pharmacie galénique.
	LAPP, I. ✪.....	Chimie analytique.
	CORDIER, ✪.....	Pharmacie chimique.
	R. SARTORY, ✪, O. ✠.....	Matière médicale.

MAITRE DE CONFÉRENCE

M.	DUQUENOIS.....	Toxicologie.

PROFESSEUR HONORAIRE

M. JADIN, O. ✻, I. ✪, ✠.

COURS COMPLÉMENTAIRES

MM.	A. SARTORY.....	Hygiène.
	LAVIALLE.....	Hydrologie.
	VOLMAR.....	Chimie minérale.
	GUILLAUME.....	Zoologie
	LAPP.....	Physique
	PRÉLOT.....	Législation et Déontologie.
	CORDIER.....	Chimie biologique.
	R. SARTORY.....	Cryptogamie.
	Mme LALLEMAND, ✪	Pharmacodynamie

CHEFS DE TRAVAUX PRATIQUES

MM.	COLLARD, ✻ ✠, I. ✪.	Chimie pharmaceutique.
	Mme LALLEMAND, ✪.....	Chimie et Physique.
	JÆGER.....	Histoire naturelle.
	LEDOUX, ✠	Bactériqlogie et Parasitologie

A MONSIEUR LE PROFESSEUR A. SARTORY

Doyen de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg
Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

Hommage respectueux et reconnaissant.

À NOS JUGES :

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. SARTORY

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. CORDIER

Hommage de profonde gratitude.

A LA MEMOIRE DE MES PARENTS

A MA FEMME

A MES ENFANTS

En témoignage de ma tendresse.

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

INTRODUCTION

L'évolution de la guerre actuelle a empêché, depuis plusieurs années, les pêches normales, et en particulier, la pêche de la morue qui s'effectue, comme on le sait, dans les mers nordiques : la côte norvégienne et la mer de Barentz, la région de l'Islande, les côtes du Groënland, les côtes du Canada et des Etats-Unis, et la région de Terre-Neuve.

L'industrie pharmaceutique est donc actuellement privée de son ravitaillement en huile de foie de morue, et, en raison de cette pénurie, nous voyons apparaître avec acuité la nécessité de produits de remplacement.

Plusieurs recherches bibliographiques nous ont montré que de nombreuses huiles de poissons ont déjà été étudiées, et révèlent une composition et des propriétés qui ne semblent pas devoir être négligées.

On peut se demander pourquoi l'usage exclusif de l'huile de foie de morue s'est seul répandu. Il semble évidemment que la consécration par le Codex soit une raison suffisante, en ce qui concerne les usages pharmaceutiques, mais ce n'est certainement pas la seule. Une étude plus approfondie de l'origine des diverses huiles nous révèle, en effet, que des raisons commerciales surtout ont donné à l'huile de foie de morue le privilège de l'exclusivité. Le tonnage des pêches à la morue était pour la France, du moins avant la guerre, bien plus important que le total des autres poissons producteurs d'huiles vitaminées. D'autre part, son prix de revient était nettement inférieur.

En considérant les nécessités actuelles d'une part, et d'autre part, les qualités reconnues des huiles de foies de divers autres poissons, il nous semble nécessaire d'envisager la révision de l'exclusivité de l'emploi des foies de morue comme source d'extraction de l'huile pour les usages pharmaceutiques.

Dans ce travail, nous nous proposons d'étudier la composition et les propriétés des huiles extraites des diverses sortes

de poissons, et d'envisager, en les comparant à l'huile de foie de morue, leur emploi comme huile de poisson officinale répondant aux exigences pharmaceutiques.

Dans un premier chapitre, nous rappellerons rapidement l'historique de l'emploi des huiles de poissons et de l'huile de foie de morue en thérapeutique.

Puis, dans un second chapitre, nous passerons en revue les principes actifs des huiles de poissons, et essayerons de mettre en évidence l'origine de l'activité de ces huiles.

Le troisième chapitre sera consacré à l'étude des vitamines A, D et F, leur constitution, leurs propriétés physico-chimiques et physiologiques, leur pharmacodynamie, leur répartition.

Dans un quatrième chapitre, nous présenterons, dans leur classification zoologique, les poissons que nous nous proposons d'étudier, préciserons quelques données sur leur habitat et sur les lieux de pêche, et nous donnerons un aperçu du point de vue commercial : tonnages, prix et importance de la pêche dans les ports français, ce qui nous permettra d'envisager l'utilisation en France d'autres poissons que la morue pour l'extraction de l'huile pharmaceutique.

Dans un cinquième et dernier chapitre, enfin, nous passerons en revue les différents modes de préparation de l'huile de foie de poissons, les perfectionnements déjà envisagés par divers auteurs, et terminerons en apportant quelques suggestions personnelles.

Mais avant d'aborder le premier chapitre de ce travail, qu'il nous soit permis d'exprimer nos remerciements à M. le Professeur A. Sartory, Doyen de la Faculté de Pharmacie de Strasbourg, qui a bien voulu s'intéresser à nos recherches, nous guider de ses précieux conseils, et présider le jury de notre Thèse, ainsi qu'à MM. les Professeurs R. Sartory et P. Cordier, qui ont bien voulu accepter d'être nos juges.

Nous adressons également nos vifs remerciements à M. Lormand, Directeur du Laboratoire National de Contrôle des Médicaments, à l'obligeance de qui nous devons d'intéressantes précisions sur les ressources actuelles de la France en huiles de poissons vitaminées, ainsi qu'à M. Bruzac, auteur des plus récents perfectionnements des procédés d'extraction et de conservation des huiles de foie de poissons, sur lesquels il nous a aimablement documenté.

CHAPITRE PREMIER

HISTORIQUE

Depuis la plus haute antiquité, les peuplades du littoral de la Baltique et de la Mer du Nord utilisaient les huiles de poissons. TROUSSEAU (1) relate, en effet, que « l'usage populaire « était de donner aux enfants débiles et aux adultes valétu- « dinaires l'huile de baleine ou l'huile de poisson indifféremment, « et les médecins, frappés des résultats obtenus par cette médi- « cation empirique, ont répété ces expériences, et confirmé ces « résultats. »

« Il faut remarquer ici que l'emploi de l'huile de poisson « est populaire dans les latitudes les plus septentrionales : les « habitants du Kamtchatka, de la Laponie et du Spitzberg, « luttent contre la dépression vitale que le froid et l'absence « de lumière exercent sur leur économie, en buvant des quantités « énormes d'huile de baleine. »

C'est au début du XIX^e^ siècle qu'un médecin français fait un essai médical de l'huile de poisson. TROUSSEAU (1) rapporte, en effet, que « Monsieur BRETONNEAU fut conduit à essayer « l'huile de poisson dans le rachitis de la manière suivante : « un négociant hollandais était venu s'établir à Tours, et avait « pris Monsieur BRETONNEAU comme médecin. Un de ses enfants « devint rachitique au plus haut degré, et lorsque le savant « praticien qui dirigeait la santé de l'enfant eut vainement « essayé les moyens ordinairement conseillés dans le traitement « du rachitis, le père lui dit que l'aîné de ses enfants, atteint de la « même maladie, avait été guéri en Hollande par un remède « populaire, l'huile de poisson. Monsieur BRETONNEAU essaya « le même moyen sur son jeune malade, et le succès fut si incroya- « blement rapide qu'il en fut frappé. »

Dans les autres pays, en Belgique et en Allemagne en particulier, quelques médecins d'abord, puis ensuite un assez grand nombre de praticiens, déniant à l'huile de foie de morue toute propriété spéciale, conclurent que l'huile connue dans le commerce sous le nom d' « huile de poisson », laquelle se retire surtout des Cétacés, jouit des mêmes propriétés que celle qui est retirée du foie de la raie ou de la morue. Bretonneau a surtout donné du crédit à cette opinion ; et ce praticien, dont l'autorité est si considérable en thérapeutique, a prescrit indifféremment à ses malades l'huile de baleine ou l'huile de poisson. Nous avons souvent entendu dire qu'il obtenait les mêmes résultats.

Trousseau nous relatera encore d'autres essais concernant les huiles de poisson : « Depuis le travail de Monsieur Gobley, « l'usage de l'huile de foie de raie commence à se répandre. « Celle-ci a sur l'huile de foie de morue l'avantage d'être infini- « ment moins désagréable à la vue, au goût, et à l'odorat. Sa « composition paraît être tout à fait semblable à celle de l'huile « de foie de morue ; on l'a même trouvée plus chargée d'iode. « D'ailleurs, on peut se procurer l'huile de raie au même prix « que l'autre. »

Nous voyons donc qu'à cette époque déjà, la préférence était donnée à l'une ou l'autre huile selon son prix de revient.

Il nous rapporte ensuite que « depuis quelques années, l'huile « de foie de morue véritable et pure tendant à devenir excessi- « vement rare, le Dr Delattre, à Dieppe, a entrepris des « recherches chimiques comparatives sur l'huile de foie de « morue et sur les huiles que l'on retire des foies de poisson du « genre squale, qui est très nombreux en espèces, ainsi que les « huiles du genre raie ».

« D'après Monsieur Devergie, qui a présenté un rapport « à l'Académie sur les travaux de Monsieur Delattre, l'huile « de raie amènerait plus rapidement la guérison de la diarrhée « séreuse et des engorgements mésentériques des enfants pen- « dant la dentition. L'huile de raie pastenague réussirait mieux « encore que les autres huiles dans le traitement des dartres « et du rhumatisme chronique. »

« Enfin, l'huile de squale jouirait d'une action toute spéciale « dans les altérations des os, et elle pourrait être substituée « avantageusement à l'huile de foie de morue dans tous les cas « où celle-ci est manifestement utile et efficace. »

C'est en 1866 que les huiles de poisson bénéficieront, après ces travaux, de l'inscription au Codex, inscription inspirée par les essais de GOBLEY sur l'huile de raie, et de DELATTRE sur l'huile de raie et de squale. Elle comporte, en effet, à côté de l'huile de foie de morue, celle de raie et de squale. Mais, dans l'édition du Codex de 1884, nous voyons supprimer, d'une manière qui semble arbitraire, les huiles de raie et de squale,. et l'huile de foie de morue franche, *Gadus morrhua*, est seule maintenue, et jouit d'une prérogative que rien ne semblait expliquer alors.

Cette exclusivité est confirmée, lors de l'édition du Codex de 1908, et il faut attendre 1937 pour voir le Codex revenir à une tendance plus libérale, et admettre les huiles de foies provenant de *Gadus morrhua et autres Gadidés*. Ceux-ci sont : *Gadus virens* (morue charbonnière), que l'on rencontre surtout à l'extrême nord de l'Europe, sur les côtes de Finmark, sur les côtes de Bretagne et de Normandie, mais qui est rare dans la mer Baltique ; *Gadus aeglefinus* (églefin ou haddock), que l'on trouve dans les mêmes parages que la morue charbonnière ; *Gadus pollachius* (merlan jaune ou lieu jaune) ; et enfin *Molva molva* (lingue).

Ce libéralisme permettait d'envisager un rendement nettement meilleur au point de vue industriel et commercial, tout en restant dans le cadre des exigences pharmaceutiques.

Mais depuis, en 1939 déjà, et surtout depuis 1940, la guerre a modifié le problème du ravitaillement en huiles de foie de poissons. Les pêches dans les mers nordiques sont, en effet, pour ainsi dire nulles, en tous cas pour les pêcheurs français, et l'approvisionnement en morue est, de ce fait, devenu chose à peu près impossible.

Cette pénurie de morue nous permet de suggérer qu'il serait opportun de reconsidérer la valeur comparée des autres huiles de poissons, et d'envisager l'utilisation de ces autres huiles pour les usages pharmaceutiques.

CHAPITRE II

CONSTITUTION DES HUILES DE POISSONS

De nombreuses analyses des huiles de poissons ont mis en évidence un grand nombre de principes.

Nous passerons en revue, tout d'abord, les éléments constituant la partie saponifiable, puis ceux qui constituent l'insaponifiable.

1° PARTIE SAPONIFIABLE.

Nous avons puisé de précieux renseignements dans une étude sur *Le Poisson*, de R. Legendre (2), sur la composition des huiles de poissons.

Les huiles de poissons contiennent, outre des glycérides communs, palmitique, stéarique, des acides gras de poids moléculaire plus élevé, dont l'acide clupanodonique, auquel serait due l'odeur du poisson (Tsujimoto 3). Certains sont saturés et d'autres non. Les huiles de poissons sont très oxydables et rancissent facilement. Leur séparation et leur analyse a donné lieu à de nombreux travaux, dont ceux de Marcelet (4) et d'E. André (5), en France.

On ne peut accepter sans réserves les teneurs en matières grasses figurant sur les tableaux classiques de la valeur alimentaire des poissons, en raison des écarts considérables qu'on observe selon la saison et l'état des glandes génitales. Les premières analyses d'Atwater (6) montraient déjà des variations inverses de la teneur en graisses et de celle de l'eau.

Konig (7), puis Alquier (8) se sont contentés de calculer les moyennes des analyses antérieures, même quand elles présentaient de grands écarts. Dès 1898, Balland (9) avait nettement signalé un rapport inverse entre les teneurs en eau et en graisses.

Ce n'est qu'en 1911 que Sund [10], utilisant les analyses de Bull, montra que les sprats pêchés sur la côte de Norvège ont une teneur en graisses variant aux diverses époques de l'année suivant une courbe sensiblement parallèle à celle des variations de la température de la mer. Le maximum, 15% du poids du corps, s'observe à la fin de l'été, le minimum, 5% à la fin de l'hiver.

La même année, Einar Lea [11], étudiant les harengs de la mer du Nord, constata que les substances sèches et les graisses augmentent en été, et diminuent en hiver, et que la teneur en eau varie en sens inverse. Le total de l'eau et des matières grasses est constant, et représente 80% du poids du corps.

Fage et Legendre [12], ont retrouvé les mêmes écarts chez la sardine de nos côtes ; elle contient environ 3% de graisses pendant les deux premières années qu'elle est immature, puis elle présente des variations de 5 à 15% de graisses, et inversement de 73 à 63% d'eau, pendant la saison des pêches, en rapport avec l'état sexuel.

Hjort [12] a étendu cette notion à la morue, puis le même phénomène a été retrouvé par Milroy [13], Channon et Saby [14], Lovern et Wood [15] chez le hareng, par Johnstone [16] chez le sprat, par Clark et Almy [17] chez diverses espèces américaines, par Dill [18] chez les thons et les sardines de Californie, tandis que Polimanti [19] observait une différence systématique entre les poissons de surface et ceux de profondeur de la baie de Naples.

Toutes ces huiles diffèrent de celles des animaux terrestres et des végétaux par la présence d'acides gras en C^{20} et en C^{22} ; elles sont riches en produits non saturés ayant une à six liaisons éthyléniques, et on les identifie généralement par leurs composants à quatre et cinq liaisons. L'acide clupanodonique, par exemple, est un acide en C^{22}, à cinq liaisons éthyléniques.

2° PARTIE INSAPONIFIABLE.

On trouve, en outre, une petite proportion de matières grasses non saponifiables chez les Téléostéens ; elle est considérable chez les Sélaciens. Cet insaponifiable est formé de phosphatides, de stérols, de pigments, auxquels des hydrocarbures, squalène et spinacène s'ajoutent chez les Sélaciens, et enfin d'alcools aliphatiques.

A côté de ces différents corps, on trouve encore des matières minérales, telles que l'iode, le phosphore, et enfin les vitamines A et D.

On a successivement attribué à chacun de ces principes l'activité et la spécificité de ces huiles, mais nous verrons qu'il ressort des différents travaux et des différents essais, que cette activité n'est probablement pas due à un principe isolé, mais à l'ensemble des principes qui constituent des éléments complémentaires.

Iode.

Le Dr Kopp, de Hanau, soupçonnant la présence de l'iode dans l'huile de foie de morue, avait engagé Hopfer à s'en assurer. Celui-ci fit l'expérience suivante : « Une livre de foies de morues « fut saponifiée par un excès de soude caustique. Le savon fut « carbonisé et le résidu lessivé. On ajouta de l'acide sulfurique « à la solution, on fit cristalliser le sulfate de soude; et on éva- « pora les eaux-mères. On mit le résidu dans un petit flacon, on « y ajouta de l'acide sulfurique concentré avec un peu de peroxyde « de manganèse ; alors un papier enduit d'empois et fixé au bou- « chon fut coloré d'un beau bleu. »

Sans avoir connaissance des résultats de Hopfer, Haussmann ([20]) découvre l'iode dans l'huile de foie de morue, et se demande si les propriétés attribuées à ce médicament seraient dues exclusivement à la présence de l'iode dans ce corps gras.

La teneur en iode dans les huiles de foie de poissons est d'ailleurs extrêmement variable, ainsi que l'indique le tableau suivant, emprunté à Lewkowitsch.

TABLEAU I

Description de l'huile	Iode pour cent	Observateurs
Pâle	0,020	André.
Jaune	0,031	
.....	0,00138-0,00434	Stanford.
.....	0,0002	Heyerdabl.

D'après Paul CHABRE (21) et BACHARACH, il est peu probable que, à des taux aussi faibles, l'iode puisse avoir une action pharmacodynamique appréciable. Quant à l'origine réelle de l'iode que l'on trouve dans certaines huiles, elle n'est pas définie. Il est très remarquable que cette teneur soit nettement plus élevée chez les huiles anciennes, brunes, fortement oxydées, que dans les huiles préparées correctement avec des foies frais.

Phosphore

Un peu plus tard, DE JONGH analysa une huile de foie dite de Bergen, qui se retire des différentes sortes de *Gadus (morrhua, carbonarius, callarias, pollachius* et *merlanchius)*. BOUDET (22), a rendu compte de ce travail, et a rapporté ainsi les conclusions de JONGH : « En examinant la liste des nombreux produits « que Monsieur DE JONGH a retirés des huiles de foies, on voit « qu'indépendamment des corps gras, des matériaux de la bile « dont elles sont en grande partie formées, et de l'iode que « l'analyse y a signalé depuis longtemps, elles contiennent « des traces d'oxyde ferrique, du chlore, du brome et du phos- « phore.

« La présence de ces trois derniers corps doués de propriétés « si énergiques offre de nouveaux moyens d'expliquer l'influence « toute spéciale de ces huiles sur certaines maladies, influence « que l'on avait jusqu'ici attribuée à l'iode, et qui ne doit pas « lui appartenir exclusivement. C'est au phosphore, selon toute « vraisemblance, que l'on doit surtout rapporter l'action mer- « veilleuse de ces huiles dans les cas de rachitisme où, d'après « la remarque judicieuse de Monsieur GOBLEY, leur efficacité « ne semblerait ne pouvoir être expliquée qu'autant que le « phosphore aurait été reconnu au nombre de leurs éléments. »

D'autres analyses auraient encore révélé la présence de chlore, de brome et d'arsenic, probablement à l'état de traces.

Alcools gras.

Dans une étude sur la chimie des corps gras, ANDRÉ (23), nous signale, en 1931, l'importance de la présence, parmi les matières insaponifiables des huiles d'animaux marins, d'alcools supérieurs que l'on a retirés récemment.

L'alcool cétylique ou éthal de Chevreul, n'est plus un composé isolé parmi les principes immédiats retirés des graisses animales,

l'alcool octodécylique et l'alcool tétradécylique, ses homologues supérieur et inférieur existent aussi, quoique en faible quantité, dans le blanc de baleine. Enfin, un alcool non saturé, l'alcool oléylique, a été trouvé en abondance dans l'huile retirée des diverses parties du corps du cachalot. On l'a trouvé aussi dans diverses autres huiles d'animaux marins, et notamment dans l'huile que l'on peut extraire de l'estomac de certains oiseaux de mer et dans le foie d'un petit squale en forme d'anguille, le *Chlamydoselachus anguineus*.

Les trois alcools :

cétylique.	$C^{16} H^{34} O$
octodécylique.	$C^{18} H^{38} O$
oléylique.	$C^{18} H^{36} O$

semblent exister dans certaines huiles de foie de raie et de squale sous une forme fort intéressante dont l'étude est malheureusement encore peu avancée.

Deux savants japonais ont encore découvert, en 1923, des glycols spéciaux. Il existe certainement d'autres alcools dans les huiles d'animaux marins, mais ils sont encore peu connus, et aucun d'eux n'a pu être saisi ; leur étude présente des difficultés demeurées insurmontables. On dit d'eux qu'ils sont des alcools résineux, leur sensibilité vis-à-vis de nos réactifs est extrême : potasse et anhydride acétique les brunissent et les résinifient ; et André conclut : « Il se pourrait que, plus encore « que les cholestérols, ils soient les porteurs de l'activité biolo- « gique dite *action vitaminique*. »

Enfin, dans les dernières années, on a mis en évidence la présence, dans les huiles de foie de poissons, de vitamines A, et D, et celle d'acides gras non saturés à action vitaminique, auxquels des auteurs américains ont donné l'appellation de vitamine F.

Dès la découverte de ces vitamines, on leur a attribué tout le mérite de l'action spécifique des huiles de poissons.

VITAMINES

C'est aux vitamines liposolubles A et D que les huiles de foie de poissons doivent surtout leurs propriétés thérapeutiques, empiriquement reconnues depuis longtemps.

Trousseau, en 1862, s'exprimait ainsi : « Sa vertu consiste « essentiellement en ce que l'huile de poisson est un tonique « analeptique d'un ordre supérieur, c'est-à-dire qu'elle agit « en sa qualité de corps gras combiné avec certaines substances « existantes, l'iode, le phosphore, etc... ». Mais Trousseau soupçonne déjà des corps « que la synthèse ne saurait facilement reproduire ».

On savait déjà d'une façon indiscutable que l'huile de foie de poissons avait des propriétés remarquables sur le rachitisme. On lui connaissait, en Extrême-Orient, une autre propriété : celle de guérir la xérophtalmie. En effet, lors d'une épidémie, au Japon, Mori entreprit, à la fin du siècle dernier, un grand nombre d'expériences permettant de vérifier les propriétés antixérophtalmiques des huiles de foie de poissons.

Puis, plusieurs autres travaux mirent en évidence les actions spécifiques de ces huiles, qui furent plus tard identifiées à l'action des vitamines qu'elles contiennent.

Vitamine A.

De nombreuses expériences avaient permis de reconnaître, dans certaines matières grasses, des facteurs indispensables à la croissance et à la survie des animaux. La présence d'un de ces facteurs fut reconnue dans l'huile de foie de morue.

Il fut rapidement démontré que la croissance des animaux soumis à un régime privé de matières grasses, subissait un très net ralentissement, puis un arrêt ; une chute de poids s'ensuivait, et les animaux finissaient par mourir, après l'apparition successive d'accidents qui feront l'objet d'une étude détaillée.

L'addition d'huile de foie de morue à ce régime carencé en matières grasses permet d'observer un relèvement très net dans la courbe de croissance et la survie des animaux.

Des résultats identiques furent obtenus dans des expériences analogues entreprises plus tard avec la vitamine A elle-même.

Ces observations ont permis d'attribuer à la vitamine A cette action sur la croissance.

Au début de ce siècle, dès ces premières expériences sur la croissance, l'huile de foie de morue commença de jouer le rôle important qu'elle ne devait plus abandonner dans l'identification de la vitamine A. C'est ainsi qu'en 1913, l'huile de

foie de morue permit à Osborne et Mendel [24] d'entretenir la croissance des animaux, alors que l'huile d'amandes, le saindoux, le lard, n'empêchaient pas les sujets d'expérience de mourir. Le dosage biologique de la vitamine A fut de ce fait établi.

Son rôle dans le mécanisme de la vision est le plus caractéristique. Fredericia et Holm [25], ont montré que des rats carencés en vitamine A présentent constamment des signes d'héméralopie, c'est-à-dire qu'ils subissent une diminution de la vision en lumière très atténuée. Cette action avait déjà été signalée vers le milieu du siècle précédent : « Le Dr Desponts « de Fleurance [26] ayant obtenu des succès marqués dans « le traitement de l'héméralopie, le Pr Gosselin fut chargé « de faire un rapport à l'Académie de Médecine. L'éminent « chirurgien a pu se convaincre de l'efficacité de ce traitement « dans une épidémie qui a sévi sur plusieurs militaires de la « garnison de Paris. Sous l'influence de l'huile de foie de morue, « la guérison a été rapide, et au bout de trois jours de traite- « ment les soldats pouvaient reprendre leur service, de jour « et de nuit. Gosselin a fait remarquer, en outre, que cette « cécité nocturne est précédée d'une sorte de blépharite pré- « monitoire ». Trousseau, Fredericia et Holm avaient, comme nous l'avons déjà signalé, observé, eux aussi, que chez les rats carencés en vitamine A, les signes d'héméralopie sont accompagnés de xérophtalmie. On a rapproché ces découvertes d'observations médicales plus anciennes concernant une maladie d'Extrême-Orient, le « *hikan* », due elle aussi à une carence en vitamine A, caractérisée par des troubles digestifs, et aboutissant parfois à la kératomalacie, accompagnée de xérophtalmie.

Cette affection caractéristique est une des manifestations de la carence en vitamine A au niveau de la muqueuse de l'œil ; mais d'autres épithéliums peuvent être touchés. Les expériences ont, en effet, montré que l'œsophage et les voies respiratoires du poulet, la muqueuse vaginale du rat (colpokératose), les bronches du chien, peuvent être également atteints.

L'effet très net de cette vitamine sur l'épithélium des voies digestives a fait l'objet de recherches déjà anciennes, sur le rat, le poulet, ou le singe. Sur les épithéliums muqueux, la vitamine A provoque une kératinisation folliculaire, aussi bien

dans les yeux du rat, que dans l'œsophage et les voies respiratoires du poulet que dans les bronches du chien.

Il est intéressant de noter que, dans les pays anglo-saxons, des statistiques indiquent que l'absorption régulière d'huile de foie de morue exerce une protection efficace contre les affections rhino-pharyngées.

Nous nous proposerons de mettre en évidence, dans un prochain chapitre, le mécanisme de ces actions caractéristiques sur les phénomènes de la vision, et la régénération des épithéliums muqueux, lorsque nous aurons été plus avant dans l'étude de la constitution et des propriétés de la vitamine A.

Toutes ces propriétés ont été attribuées, jusqu'à ce jour, à la vitamine A1, isolée par KARRER de l'huile de foie de flétan. On sait cependant que l'on doit attribuer un rôle dans la vision à la vitamine A2, homologue de la vitamine A1, trouvée dans la rétine de certains poissons d'eau douce. LEDERER et ROSANOVA ([27]) ont mis aussi la vitamine A2 en évidence dans les foies de poissons. Elle n'existe qu'en très faible proportion chez les poissons de mer, mais représente la majeure partie de la vitamine A des poissons d'eau douce. Les carnivores comme le brochet, la perche, la sandre, accumulent surtout de la vitamine A2 ; les omnivores comme les brêmes, les carpes, les tanches, ainsi que les migrateurs, possèdent, en même temps que la vitamine A2, des réserves appréciables de vitamine A1.

Vitamine D.

Les propriétés antirachitiques de l'huile de foie de poissons sont connues depuis longtemps. Nous avons déjà mentionné les rapports de TROUSSEAU concernant les observations de BRETONNEAU à ce sujet. TROUSSEAU lui-même relate les faits suivants : « Placé pendant longtemps à la tête d'un « hôpital d'enfants, nous avons donné bien des fois à des rachi- « tiques l'huile de foie de morue, et souvent nous avons obtenu « des succès dont la rapidité dépassait notre attente. Quelquefois, « après quatre ou cinq jours de traitement, on voit cesser les « douleurs que les enfants éprouvent dans tous les membres ; « et les os que l'on pouvait ployer, ont repris souvent, au bout « de quinze jours, une grande part de leur solidité. »

« Chez une femme atteinte d'ostéomalacie au plus haut « degré, et qui ne pouvait mouvoir aucun membre, deux mois

« de traitement ont suffi pour rendre au squelette toute sa fer-
« meté, et cette malade, que nous avons souvent revue, a joui
« désormais de la meilleure santé. »

De même, vers 1850, Muller (28) préconise l'huile de foie de morue dans les formes de rhumatismes sans réaction inflammatoire qui sont de deux sortes : tout d'abord, le rhumatisme musculo-fibreux, appartenant à la misère dans son degré le plus avancé, et reconnaissant pour causes les privations, l'encombrement, l'absence d'air et de lumière. Cette forme de rhumatisme, débutant par un simple endolorissement des membres, envahirait le rachis jusqu'à la nuque, et frapperait de raideur et de contracture plus ou moins permanente les muscles des membres et du tronc, sans jamais revêtir le caractère inflammatoire. D'autre part, le rhumatisme fibreux, développé sous l'influence d'un séjour prolongé dans des lieux humides et froids.

C'est seulement dans ces deux formes de rhumatisme que l'huile de foie de morue réussirait, à la condition d'une grande persévérance dans son emploi.

Le rachitisme avait été attribué à de nombreux facteurs : sous-nutrition, acidose entraînant la décalcification chimique des os, syphilis congénitale, auto-intoxication, troubles endocriniens, etc..., lorsque, en 1913, Mc Collum et Davis (29), Osborne et Mendel établirent l'existence d'un facteur alimentaire liposoluble indispensable à la croissance.

Les travaux de Funck et Mellanby (30) apportèrent la preuve que le rachitisme était dû à une carence en vitamine spécifique.

Si à un régime standard, susceptible de provoquer régulièrement, chez le chien, du rachitisme, on ajoute une quantité suffisante de diverses huiles ou graisses d'origine animale ou végétale, parmi lesquelles les huiles de foie de poissons, et en particulier, l'huile de foie de morue, on observe que le rachitisme n'apparaît pas.

Le rachitisme se présente comme une maladie complexe provoquée par l'absence ou la déficience, dans la ration alimentaire, d'une vitamine ; il suffit d'y ajouter cette vitamine, par exemple sous la forme d'huile de foie de morue, pour le guérir.

Bourdillon et Windaus (31) ayant, à la suite de nombreux travaux que nous exposerons plus loin, isolé la vitamine D,

il apparut, à la lumière d'un grand nombre d'expériences sur des animaux, que cette vitamine était douée qualitativement des mêmes propriétés antirachitiques que l'huile de foie de morue. En effet, si à des animaux soumis à des régimes rachitigènes, on ajoute soit de la vitamine D, soit de l'huile de foie de morue, dans l'un et l'autre cas le rachitisme n'apparaît pas.

En outre, l'application d'huile de foie de morue provoque, comme on l'a souvent empiriquement observé, la régénération des tissus, sur des brûlures ou sur des plaies en voie de cicatrisation (Chatterjee [32]). Cette action est peut-être due à l'action de la vitamine A sur les épithéliums, mais peut-être aussi à la vitamine D avec laquelle Polettini ([33]) a observé une action multiplicatrice, et même carcinogénique très nette chez le rat.

Mais des travaux récents ont montré que ce pouvoir régénérateur sur les tissus est peut-être dû, pour la plus grande part, aux acides gras non saturés que l'on trouve dans les huiles de poissons.

Cette hypothèse nous amène maintenant à l'étude de la vitamine F.

Vitamine F.

Nous avons vu que les huiles d'animaux marins sont caractérisées par la présence d'acides gras fortement non saturés, à poids moléculaire élevé, en C^{20} et C^{22}.

Or, des expériences récentes ont mis en lumière l'action favorisante des acides gras non saturés sur la régénération des épithéliums.

Löhr et Unger ([34]), d'une part, Chevallier et Escarras ([35]), d'autre part, ont, en effet, étudié cette action régénératrice sur les tissus, et ont cherché à en déterminer le mécanisme.

Ces derniers auteurs, dans le but de vérifier si la vitamine A peut agir sur une plaie par un processus local, ont observé que les phénomènes qui caractérisent la cicatrisation étaient nettement différents lorsqu'ils utilisaient la vitamine A en solution huileuse, et ont été ainsi amenés à se demander si ce processus était bien dû à la vitamine A, ou s'il était sous la dépendance de l'huile qui l'accompagne dans les solutions utilisées.

Une série d'expériences ultérieures, ayant pour but de déterminer quel était l'élément responsable de ces modifications dans le processus de cicatrisation, leur a permis de conclure que la forme de l'évolution de la plaie n'est pas déterminée par les conditions physiques particulières dues à la présence d'un corps huileux au contact des tissus, mais à la présence de propriétés réductrices qui sont communes à la vitamine A et aux acides gras non saturés contenus dans l'huile de lin utilisée.

Des auteurs américains, dans une série d'essais que nous aurons l'occasion d'étudier plus en détail, ont mis en évidence le caractère de nécessité absolue, dans l'alimentation de certains animaux, de la présence de divers acides gras non saturés, et en particulier, de l'acide linoléique. Devant ce caractère rappelant celui des « facteurs indispensables » de HOPKINS, ces auteurs n'ont pas hésité à attribuer le nom de « vitamine F » à l'acide linoléique.

La présence dans l'huile de foie de morue d'un grand nombre d'acides gras non saturés, à une ou plusieurs liaisons éthyléniques, permet de supposer qu'ils ont une grande part dans l'action de cette huile sur les phénomènes de cicatrisation.

CONCLUSION

De tous ces principes actifs que nous venons de passer en revue, pouvons-nous conclure que c'est à l'un d'entre eux, plus qu'aux autres, que l'huile de foie de morue doit son action spécifique ? — Est-il logique de dire que c'est à l'iode, ou au phosphore, ou à l'une des vitamines que l'huile doit sa grande activité ?

A cette question, on croit pouvoir répondre par la négative. Comme l'a pressenti TROUSSEAU, « les propriétés de l'huile « de foie de morue ne résident exclusivement ni dans son iode, « ni dans son phosphore, ni dans ses matières grasses, ni dans « sa partie extractive, mais *c'est l'huile entière avec tous ses « principes qui guérit.* »

« Ces substances élaborées par les êtres marins représentent « toujours des formes souveraines pour les besoins de la pro- « phylaxie et de la thérapeutique. Dans ce domaine, les huiles « de poissons ont gagné une réputation méritée, mais, ce que les « méthodes biologiques ont permis d'expliquer, l'instinct l'exé- « cute depuis longtemps ». Les huiles de poissons, comme les

fruits, sont des complexes vivants, qui meurent ; de plus, ces complexes ont l'avantage d'être polyvalents et équilibrés.

Mais il est manifeste que la plupart des propriétés des huiles de foie de poissons se ramènent à l'activité des vitamines A et D, et des acides gras non saturés.

Il nous apparaît logique de conserver l'usage de la forme « huile totale » ; mais si c'est l'huile totale et non un de ses éléments, en particulier, qui est active, il nous paraît légitime de choisir comme test, pour évaluer la valeur théorique d'une huile, le dosage des vitamines A et D, et aussi celui de la vitamine F, c'est-à-dire des liaisons éthyléniques, ensemble qui représente un élément capital, et on nous pardonnera cette extrapolation qui nous fait déduire de la teneur en vitamines, l'activité de l'huile totale.

CHAPITRE III

LA VITAMINE A

Historique.

Comme pour les autres vitamines, la découverte de la vitamine A a eu comme source, tout d'abord, des observations médicales, puis des essais reproduisant artificiellement sur des animaux les maladies observées chez l'homme. Le troisième stade de cette découverte est l'étude de sa constitution chimique, de ses propriétés physiques, chimiques, et enfin physiologiques.

Les travaux de Stepp, en 1909, et de Hopkins, en 1912, avaient mis en évidence l'importance de certains « facteurs accessoires » de croissance, qui accompagnaient particulièrement les graisses. En 1913, Mc Collum et Davis constatent que toutes les matières grasses ne possèdent pas la même valeur. Avec certaines, telles que huile d'olive ou saindoux, les animaux meurent, alors que le beurre, « l'huile d'œuf », et surtout l'huile de foie de morue, renferment un facteur de croissance indispensable à la vie des animaux.

On s'aperçut rapidement que ce facteur était complexe, et renfermait au moins deux vitamines, dont l'une était détruite par la chaleur ; l'autre, plus résistante, permet au squelette de l'animal de se développer, malgré l'arrêt de l'augmentation de poids.

Mc Collum et ses collaborateurs, par ces expériences, ont permis d'individualiser la vitamine A, ou vitamine de croissance, et de la séparer de la vitamine D, ou facteur antirachitique.

Des expériences effectuées sur des animaux ont fait apparaître la notion de carence, et ont permis, par la suite, de connaître la répartition de la vitamine A.

Vers 1925, l'étude de la vitamine A fut grandement facilitée, grâce à Drummond et Rosenheim d'une part, et à Carr et Price ([36]) qui découvrirent des réactions de coloration de la vitamine A, et fournirent ainsi de précieuses méthodes de recherche et de caractérisation.

C'est à peu près à cette époque que Steenbock ([37]) observa que le carotène, pigment très répandu dans le règne végétal, était susceptible d'entretenir la croissance d'animaux carencés en vitamine A. Nous ne pouvons guère nous étendre sur ces travaux ; ce serait sortir du cadre de notre étude.

L'isolement de la vitamine A a été effectué tout d'abord, à partir de l'huile de foie de morue, par Drummond et Baker ([38]), mais la faible concentration de cette huile en vitamine leur causa de grandes difficultés. Karrer utilisa des huiles beaucoup plus riches en vitamine : huile de flétan *(Pleuronectes hippoglossus)* en particulier, de saurel *(Scombressox saurus)* et de stereolepsis *(Stereolepsis ishinagi)*, et put ainsi réaliser l'isolement de la vitamine A que Heilbronn et ses collaborateurs ([39]), ont pu obtenir cristallisée au prix de très grandes difficultés.

L'isolement et l'étude de la constitution chimique de la vitamine, s'ils n'ont pas encore permis d'élucider parfaitement sa physiologie, ont du moins permis de fixer d'une façon certaine les relations entre le carotène et la vitamine.

Constitution chimique.

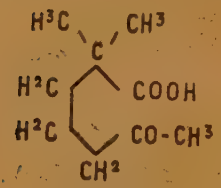
Ce serait sortir du cadre de cet ouvrage que d'entrer dans le détail des travaux qui ont abouti à la connaissance de la constitution de la vitamine A, mais il nous semble nécessaire de ne pas passer sous silence ceux qui concernent la filiation entre le carotène et la vitamine A, qui ont permis l'établissement de la formule de celle-ci. Cette filiation fut définitivement démontrée à la suite des expériences de Moore ([40]) qui établirent que l'ingestion de carotène par un animal entraîne l'accumulation de la vitamine A dans l'organisme.

Cette parenté entre le carotène et la vitamine A nous oblige, afin de préciser la constitution de celle-ci, à donner quelques notions rapides sur la constitution du carotène lui-même.

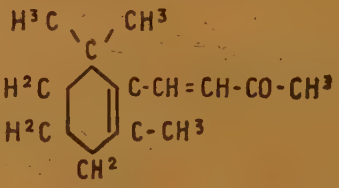
Constitution du carotène : C'est un pigment très répandu dans le règne végétal : on le trouve, à côté de la chlorophylle,

dans les organismes verts, et dans la matière colorante des fruits ; et dans le règne animal : corps jaune, sang, cortex des surrénales.

C'est un carbure d'hydrogène, se présentant sous forme de cristaux jaune-rouge, dont la constitution a été établie par KARRER et ses collaborateurs (41). Sa formule brute est C^{40} H^{56} (WILLSTATTER). Sa dégradation par l'ozone aboutit à l'acide géronique (KARRER). L'existence de deux doubles liaisons, entraînant celle de deux cycles, a conduit KARRER à penser qu'un cycle est analogue à celui de la β ionone qui fournit aussi de l'acide géronique dans les mêmes conditions.

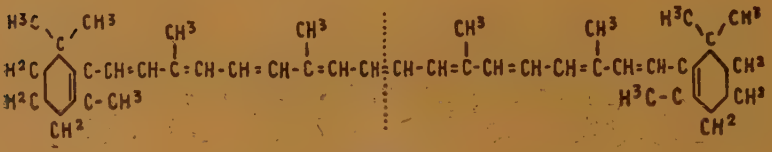


Acide géronique



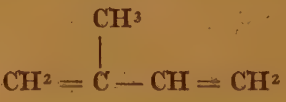
β ionone

Des observations sur les différents rendements obtenus ont montré que le β carotène comprenait deux cycles β ionone. Les travaux de KARRER le conduisirent à établir pour le β carotène la formule suivante :



β carotène

Le carotène apparaît comme formé de l'enchaînement de huit restes d'isoprène



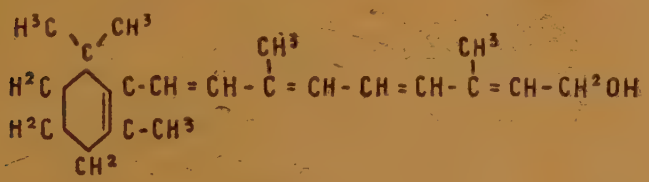
D'autres caroténoïdes étudiés par KARRER et KUHN présentent le même caractère.

Des méthodes de séparation physique ont permis de différencier des isomères du carotène : les carotènes α et γ et d'autres

caroténoïdes naturels, fonctionnant comme provitamine A, tels que cryptoxanthine, myxoxanthine et échinénone, isolé par LEDERER à partir des glandes sexuelles des oursins de mer.

Sans entrer dans le détail de leur constitution, il faut noter que leur caractère de provitamine est dû, comme nous allons l'expliquer, à la présence dans leur formule, d'au moins un cycle β ionone.

Constitution de la vitamine A : La vitamine A a pour formule $C^{20}H^{30}O$. KARRER, MORF et SCHOPP (42), établirent, tout d'abord la présence d'une fonction alcool, car elle est estérifiable. Les travaux de BRUINS, OVERHOFF et WOLFF montrèrent que la vitamine A a une masse moléculaire plus petite que le carotène. L'oxydation par l'ozone conduit, comme pour le carotène, à l'acide géronique, ce qui amène à la conclusion d'un cycle β ionone, comme dans le carotène. Le nombre des doubles liaisons, la proportion d'acide acétique dans l'oxydation chromique et permanganique conduisirent KARRER à établir pour la vitamine la formule suivante :



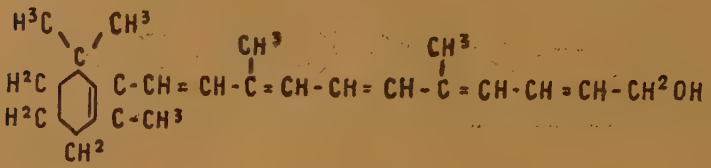
Vitamine A

On voit ainsi que la vitamine A semble provenir du β carotène, ou des autres caroténoïdes précurseurs de vitamine A, par simple hydrolyse de ceux-ci au niveau de la double liaison centrale.

Cette constitution a été, par la suite, parfaitement confirmée par la synthèse qui a été réalisée par KUHN et MORRIS.

Comme nous l'avons déjà mentionné, la découverte de la vitamine A2 résulte de l'observation spectrographique faite par LEDERER et ROSANOVA, GILLAM et ses collaborateurs (43), EDISBURY et ses collaborateurs. L'étude de sa constitution effectuée par GILLAM, HEILBRONN, JONES et LEDERER, a montré la présence d'une double liaison de plus que dans la vitamine A dont elle est un homologue à deux atomes de

carbone supplémentaire. Sa formule peut être représentée de la façon suivante :



Vitamine A2

Isolement de la vitamine A à partir de l'huile de foie de poissons. Les premiers essais d'extraction se heurtèrent à de nombreuses difficultés, en raison de la faible teneur en vitamine des premières huiles employées.

Avec des huiles de foie de poissons riches en vitamine, Karrer et Van Euler réussirent à l'isoler en utilisant la technique suivante : on fait, tout d'abord, une extraction par l'éther de pétrole, on saponifie par la potasse alcoolique, dans une atmosphère d'azote. On extrait l'insaponifiable. Les stérols sont éliminés par des congélations successives dans l'alcool méthylique. On concentre enfin par adsorption sur alumine. Heilbronn a utilisé, pour cette concentration, la « distillation moléculaire », c'est-à-dire la distillation dans un vide poussé.

Propriétés physiques.

La vitamine A se présente sous la forme d'une huile jaune clair. Le fait de n'avoir pu l'obtenir cristallisée qu'exceptionnellement, et au prix de très nombreuses difficultés (Holmes et Corbet), est à l'origine des divergences dans les constantes physiques observées par les différents auteurs.

Le spectre de la vitamine A présente dans l'ultra-violet une bande d'absorption très intense, dont le maximum est à 328 mμ. Cette valeur est adoptée par le Comité International d'Etalonnage de Londres (1934), mais des valeurs différentes ont été observées par de nombreux auteurs.

En solution chloroformique, la vitamine A donne plusieurs réactions de coloration :

1° Avec le réactif de Rosenheim (solution chloroformique de trichlorure d'arsenic), elle fournit une coloration bleue.

2° Avec le réactif de Carr et Price (solution chloroformique de trichlorure d'antimoine), elle donne une coloration bleue, intense et fugace, dont la bande d'absorption principale est à 620 mμ. Cette réaction est gênée par les colorations variées que donnent d'autres corps accompagnant la vitamine A ; il en résulte une certaine confusion, mais l'addition d'anhydride acétique et l'étude cinétique de la réaction rendent celle-ci spécifique de la vitamine A. L'examen des courbes de décoloration en fonction du temps, rend plus sensible non seulement son identification, mais permet aussi son dosage, et confirme nettement l'existence dans certains produits du facteur A2. La bande d'absorption de la vitamine A2 dans l'ultra-violet est de 348 mμ, et celle obtenue avec le réactif de Carr et Price de 393 mμ.

La vitamine A est soluble dans les solvants organiques usuels ; elle est sans action sur la lumière polarisée. Elle est détruite par les radiations ultra-violettes de longueur d'onde 365 mμ et au-dessous.

Propriétés chimiques.

La vitamine A est un alcool ; elle est susceptible de donner avec les acides, des esters, dont on a pu préparer un grand nombre. Elle est très oxydable, et perd facilement son caractère de non saturation. On doit la manipuler en atmosphère d'azote ; un chauffage d'une heure à 120° fait disparaître totalement son activité. Elle est détruite par les acides et les alcalis, mais, si l'on opère à l'abri de l'oxygène ou en présence d'anti-oxygènes, cette destruction n'a pas lieu.

Propriétés physiologiques.

On ignore encore actuellement par quel mécanisme biochimique la vitamine A exerce son activité. Nous avons déjà mentionné son action, comparativement à l'action thérapeutique des huiles de poissons, et en particulier de l'huile de foie de morue, dans le mécanisme de la vision et dans son action sur les épithéliums. Il nous paraît intéressant de rappeler ici quel est le rôle de la vitamine dans ces mécanismes.

Action sur le mécanisme de la vision. — Nous avons eu l'occasion de décrire les phénomènes pathologiques provoqués par les carences en vitamine A. Il semble établi par Van Euler et Adler ([45]) que la vitamine A, en tant que composé chi-

mique, joue un rôle dans le mécanisme biophysique de la sensibilité rétinienne à la lumière, bien que récemment KRAUSE et SIDWELL ([46]) aient mis en doute la présence de vitamine A dans le pourpre rétinien. Les travaux de WALD ([47]), au contraire, confirment les observations d'EULER. Le pourpre rétinien est un ensemble pigmentaire qui se trouve dans les cellules en bâtonnets, et qui permet la vision crépusculaire. En opérant sur des yeux de grenouilles, WALD a montré que l'œil éclairé renferme de la vitamine A et un caroténoïde voisin des xanthophylles. Au contraire, dans la rétine des grenouilles adaptées à l'obscurité, on ne trouve plus de xanthophylles et il n'y a plus que des traces de vitamine A, mais on rencontre un pigment spécial, le rétinène.

Cet ensemble de réactions n'intéresse que la vision crépusculaire, et les héméralopes ont une vision normale en plein jour. Ceci s'explique aisément par le fait que la vision en plein jour s'effectue au moyen de la région fovéale de l'œil, où ne se trouvent que des cellules en cônes dépourvues de pourpre rétinien, et pas de cellules en bâtonnets.

Cette hypothèse semble être confirmée par de nombreuses observations. Beaucoup d'auteurs ont, en effet, comme nous l'avons déjà mentionné, signalé que l'addition d'huile de foie de morue dans l'alimentation diminue énormément en quelques semaines les symptômes d'avitaminose fruste. On a d'ailleurs fondé un test d'avitaminose A sur l'adaptation à l'obscurité. Le principe de la méthode consiste à éblouir le patient, afin de détruire le plus complètement possible le pourpre rétinien, puis à en suivre la régénération en mesurant l'intensité des seuils de lumière perceptibles, à des intervalles de temps réguliers.

Action sur les épithéliums. — La xérophtalmie est connue depuis longtemps comme signe caractéristique de la carence en vitamine A. Mais d'autres épithéliums peuvent être atteints. Cette action de la vitamine A, qui semble spécifique de son action vitaminique, peut s'expliquer aisément si l'on admet avec JOYET-LAVERGNE ([48]), que cette substance est un élément constitutif du protoplasma, et plus spécialement des mitochondries des cellules végétales et animales, et des globules rouges. La vitamine agirait sur le chondriome des cellules, élément fondamental de la multiplication. Chez de nombreux vertébrés, comme chez de nombreux invertébrés, le chondriome donne une réaction de CARR et PRICE positive.

La vitamine A apparaît donc comme un constituant cellulaire. Les lésions de l'épithélium oculaire, et surtout celle des glandes lacrymales sont l'effet le plus visible de l'avitaminose A ; chez le rat, cet effet est spécifique ; chez l'homme et le chien, il se produit parfois, ainsi que chez le poulet (Chapman [49]) ; pourtant, chez le singe, Verder et Pétran ([50]) ne signalent pas la xérophtalmie parmi les effets provoqués par la carence en vitamine A. L. Randoin ([51]) relate que l'effet caractéristique de cette vitamine sur l'épithélium des voies digestives a fait l'objet de recherches déjà anciennes : l'avitaminose A se manifeste par des ulcères chez le rat ou le poulet (Claussen [52]), ou par la diarrhée chez le singe ; ces ulcères se développent surtout durant les carences frustes, ou bien si l'on fait alterner des périodes de régime pauvre en vitamine A, et des périodes de régime normal (Fredericia [53]). Cette avitaminose A provoque la diminution des sécrétions des glandes du tube digestif, notamment la sécrétion chlorhydrique de l'estomac (Boller [54], Will [55]). Sullivan et Manville ([56]) montrent que le colon de lapin carencé en vitamine A a une teneur en lysozyme, diastase qui lyse les bactéries infectieuses de l'intestin, double de la teneur normale.

Sur les épithéliums, la carence en vitamine A produit une kératinisation folliculaire. On pourrait, d'après Wolbach ([57]), expliquer ainsi le mécanisme d'action sur les épithéliums : il y aurait une rupture de ceux-ci, consécutive à leur atrophie, et suivie d'une mitose très active des cellules épithéliales sous-jacentes, aboutissant à la formation d'aires de cellules épithéliales non stratifiées qui se kératinisent ; ces cellules kératinisées supplantent peu à peu l'épithélium original. L. Randoin pense qu'il s'agit là d'un processus de défense de l'organisme contre la rupture de l'épithélium. D'après Mc Cullough et Dalldorf ([58]), la métaplasie des épithéliums serait spécifique de l'avitaminose A ; elle s'accompagne de la formation de cellules énucléées et de ponts intercellulaires. Chattergee a, comme nous l'avons déjà signalé, observé que la régénération des tissus est favorisée par des applications de vitamine A.

Partant de la notion de la vitamine A régénératrice des épithéliums, on parvient ainsi à la notion de vitamine A anti-infectieuse, les épithéliums étant des frontières actives, les cils

vibratiles, le mucus, les liquides de sécrétion jouant un rôle capital dans les phénomènes d'arrêt contre les germes. Les épithéliums du sujet carencé s'atrophiant, les cellules profondes de l'assise sous-jacente prolifèrent et se kératinisent, afin d'assurer la défense contre la rupture de l'épithélium. Quel que soit l'épithélium intéressé, le dessèchement, la dégénérescence précèdent toujours l'infection, et celle-ci est la complication habituelle de la carence prolongée.

Actuellement, la vitamine A apparaît donc surtout comme agent de la défense épithéliale, « ce qui justifie toutes les tentatives de thérapeutique par la vitamine A », et ce qui explique que les huiles de foie de poissons puissent exercer un effet souvent très efficace contre les maladies des muqueuses, et justifie aussi l'absorption régulière de ces huiles, en usage dans les pays anglo-saxons, dans le but de restreindre le nombre des rhumes, des affections respiratoires et des infections à porte d'entrée rhino-pharyngée.

Nous signalerons, en outre, un des aspects des effets anti-infectieux de la vitamine A, récemment mis en lumière par Abott, Ahmann et Overstreet ([59]), à savoir les modifications de la formule sanguine dans l'avitaminose A humaine (leucopénie légère, diminution des polynucléaires neutrophiles, et augmentation des lymphocytes géants).

En résumé, bien que certains auteurs attribuent les infections à une sécrétion insuffisante des glandes, dont le mucus lyserait les bactéries infectieuses, il semble possible de rattacher l'action anti-infectieuse de la vitamine A à son action régénératrice sur les épithéliums, qui paraît être son action spécifique.

Action sur les métabolismes. — La vitamine A a enfin une action très nette sur les divers métabolismes. Il y a un antagonisme certain entre la thyroxine et la vitamine A, particulièrement en ce qui concerne les processus d'oxydation des protides et le métabolisme de base. D'après Y. Raoul, il y a entre ces constatations un parallélisme qui semble autoriser une hypothèse relative à l'action de la vitamine A sur la croissance. On peut supposer qu'au cours de la croissance, la vitamine A intervient en empêchant les processus de dégradation de prendre une ampleur excessive. Mais il importe de ne pas se hâter de conclure sur ce point, car les expériences effectuées, relatives à cette hypothèse, sont très délicates, et d'interprétation souvent difficile.

A l'heure actuelle, on est encore dans l'ignorance du mécanisme intime du rôle physiologique de la vitamine A, et on ne peut encore, dans ce domaine, que bâtir des hypothèses.

Toutefois, si l'on ne peut encore en connaître le mécanisme intime, les observations empiriques concordent parfaitement avec les applications thérapeutiques de l'huile de foie de morue, connues déjà depuis longtemps, tant dans le traitement des maladies comme le « hikan », que dans les troubles de la croissance chez les enfants, et dans les affections cutanées.

Dosage de la vitamine A dans les huiles.

Le dosage de la vitamine A dans les huiles peut être effectué par trois méthodes :

Une méthode biologique qui a eu pour point de départ l'étude par Mc Collum, Davis, Osborne et Mendel de l'action de la carence en vitamine A sur les phénomènes de croissance chez les animaux ;

Un dosage fondé sur la mesure de l'intensité de la coloration bleue produite par le trichlorure d'antimoine ;

Et enfin un dosage fondé sur la mesure de l'intensité d'absorption dans l'ultra-violet pour la longueur d'onde 328 mμ.

1° *La méthode biologique* a pour base la guérison des manifestations de déficience due à la carence, par apport de vitamine A (méthode curative), ou par la mesure de la dose minima empêchant l'apparition des symptômes de carence (méthode préventive).

L'animal utilisé est le rat, et la vitamine est dosée globalement avec ses provitamines.

Le Codex a adopté, pour mesurer l'activité de la vitamine A et des préparations renfermant cette vitamine, la méthode curative. L'étalon international adopté est le carotène β pur qui a été préparé par Karrer.

L'unité internationale de la vitamine A correspond à l'activité en vitamine de 0,6 γ (0 milligr. 0006) de carotène β. On peut utiliser comme étalon subsidiaire une huile de foie de morue étalon adoptée par la Société des Nations et contenant par gramme 600 U.I. de vitamine A et 85 U.I. de vitamine D.

Il faut 3 à 4 γ de carotène, soit 5 à 6 unités, pour maintenir la courbe de poids chez le rat soumis à un régime avitaminé.

Le titrage de la vitamine A consiste à comparer la préparation ou le produit à examiner et une préparation étalon, en prenant comme test la reprise de la croissance provoquée chez le rat soumis à un régime alimentaire privé de vitamine A.

On utilise des rats blancs, mâles de préférence, âgés de vingt à vingt-cinq jours, et pesant de 30 à 40 grammes.

On choisit trente rats que l'on divise en six lots. Chaque groupe d'animaux est placé dans une cage métallique, pour empêcher la coprophagie, car les bactéries du contenu intestinal peuvent synthétiser la vitamine A. Les animaux sont placés sur une litière en fibre de bois, dans un local à température voisine de + 20°. On leur donne quotidiennement trente grammes d'un mélange alimentaire privé de vitamine A, dont la formule est la suivante :

Peptone pancréatique de muscle.	17	grammes
Saccharose pulvérisée.	66	—
Mélange salin d'Osborne et Mendel	4	—
Levure de bière sèche.	3	—
Huile d'arachide avitaminée	10	—
Papier à filtrer et eau distillée.	Q.S.	

On veille à ce que les animaux aient toujours de l'eau à leur disposition. On pèse les animaux deux fois, puis trois fois par semaine, quand leur croissance commence à se ralentir. Les pesées se font à un demi-gramme près. Lorsque la courbe de poids commence à descendre rapidement, les animaux sont utilisables pour le titrage. On administre la vitamine A dès la constatation de perte de poids, et l'apparition des symptômes de xérophtalmie, ceux-ci pouvant précéder ou suivre la diminution de poids. Enfin, les accidents oculaires peuvent manquer dans 10 à 15 pour cent des cas. Il ne faut pas intervenir trop tard, quand la perte de poids est trop accusée, et que la période irréversible de la carence est atteinte. En général, l'administration de la vitamine doit commencer une semaine après le début de l'arrêt de croissance, c'est-à-dire après la deuxième ou la troisième pesée stationnaire.

On isole alors chacun des animaux avitaminés dans une cage séparée. Cinq animaux de l'un des lots servent de témoins, et reçoivent par voie buccale, au moyen d'une sonde ou d'une petite pipette, 0 cm^3 20 d'huile ayant servi à préparer la solution de vitamines. Ces animaux doivent succomber dans un

délai de quinze à vingt jours après le début du traitement en présentant une chute progressive de poids.

On donne alors à dix autres animaux, par la même voie, 0 cm³ 20 d'une solution huileuse préparée à partir de la solution étalon et contenant une quantité de vitamine correspondant à 5 γ pour les 0 cm³ 20 de la solution, ainsi titrée en volume.

On administre comparativement 0 cm³ 20 d'une solution huileuse de la préparation, ou l'huile à examiner, de façon que la prise d'essai contienne une quantité de vitamines correspondant à environ 5 γ, le titre de cette préparation ayant été déterminé par un essai préalable, effectué dans des conditions analogues.

Cette administration est répétée chaque jour pendant vingt jours, et les animaux sont pesés deux fois par semaine.

Les activités des deux solutions huileuses ainsi administrées sont considérées comme identiques lorsque les deux groupes des dix animaux présentent le même accroissement de poids. Cet accroissement doit être au moins égal à 25 pour cent du poids moyen des animaux au début de l'essai.

Dans cette méthode, la courbe de croissance devient rapidement subnormale, puis baisse. Le plateau correspond à l'épuisement du foie en vitamine A ; si les animaux sont bien préparés, celui-ci est court, la chute est rapide. On a longtemps discuté pour savoir à quel moment il faut introduire la vitamine dans la ration. Certains auteurs préconisent de commencer la cure au plateau, mais il est délicat de le déterminer avec précision, et si l'on commence la cure au début ou à la fin du plateau, on obtient des résultats différents. Javillier a proposé de commencer la cure quand le poids a diminué de dix pour cent, ce qui offre l'avantage d'être un critère précis. Nous avons vu que le Codex a adopté un critère dans le temps, soit une semaine après le début de l'arrêt de la croissance, ce qui peut évidemment correspondre à une diminution de poids variable selon les animaux.

Le Codex exige pour l'huile de foie de morue officinale 600 U.I. de vitamine A par gramme, soit 0 gr. 36 de carotène β.

II. *Réaction de* Carr *et* Price. — La mesure de l'intensité de la coloration bleue que la vitamine A fournit avec le réactif de Carr et Price est, dans les conditions expérimentales actuelles, une méthode très sensible de dosage de cette vitamine.

Mais les auteurs ont rencontré de nombreuses difficultés dans l'usage quantitatif de cette réaction.

Nous avons vu que la vitamine A, et les substances renfermant cette vitamine, en solution chloroformique, donnent avec le réactif de Carr et Price, une solution saturée de trichlorure d'antimoine dans le chloroforme, une coloration bleue, intense et fugace.

On a reproché à cette réaction de manquer de spécificité, parce qu'elle est donnée par un grand nombre de caroténoïdes, et non par la vitamine A seule. Euler, en 1932, insiste sur l'incertitude de cette réaction, « tous les polyènes donnant des réactions analogues ». Coward, Dyer, Morton et Gaddum (1931) ont, d'autre part, observé de grandes différences entre ce test colorimétrique et le test biologique pour le dosage de la vitamine A. Enfin, Levine et Richman ([60]), en 1933, ont constaté qu'une réaction analogue était aussi donnée par tous les corps ayant un groupement terpénique.

Pour le dosage de la vitamine A, on a le plus souvent employé le système dit « des Unités Bleues », emprunté à Rosenheim et Webster ([61]) et celui des C.L.O. (cod liver oil) qui dérive du premier. Le chiffre retenu est celui qui mesure l'absorption au teintomètre Lovibond, à travers un verre bleu, 30 secondes après le mélange des réactifs à 16°. Les unités Lovibond sont proportionnelles à la densité optique des milieux traversés, et pourtant, les valeurs trouvées sont loin d'être proportionnelles à la concentration en vitamine A. Les courbes représentant les Unités Bleues en fonction des prises d'essai d'huile de foie de morue, ne sont pas des droites ; elles s'incurvent rapidement vers le bas. Les déterminations ainsi faites ne sauraient être assimilées à des mesures faites en lumière monochromatique, et la loi de Berr ne peut s'appliquer rigoureusement. Cependant, dans les phénomènes observés, l'importance du facteur temps apparaît primordial.

Mais ces critiques ne sont absolument plus valables, depuis les travaux de P. Meunier et Y. Raoul ([62]) et de Y. Raoul et M.-M. Janot ([63]), qui ont montré qu'à l'aide d'un procédé cinétique, on pouvait obtenir, dans certaines conditions, une courbe dont l'aspect est caractéristique du pigment étudié. *En présence d'anhydride acétique, seule la vitamine A fournit une courbe rapidement descendante.*

A la suite de ces travaux de Meunier, Raoul et Janot, on peut énoncer ainsi le principe du dosage de la vitamine A dans les huiles, et en particulier, l'huile de foie de morue.

On fait une solution titrée de l'huile dans le chloroforme, que l'on place dans la cuve de mesure ; on ajoute de l'anhydride acétique, et l'on pratique une réaction de Carr et Price, en complétant avec la solution de trichlorure d'antimoine dans des proportions déterminées. On suit l'évolution de l'intensité de coloration de quinze en quinze secondes, au photomètre ; on construit la courbe cinétique, et on extrapole à l'instant zéro.

Un étalonnage préalable de l'appareil avec une solution titrée de vitamine A permet de déduire la teneur de l'huile en vitamine.

Les auteurs qui ont mis au point cette méthode de dosage, utilisent comme appareil l'électrophotomètre de P. Meunier ([64]), qui permet de suivre commodément la marche d'une réaction colorée ou l'opacification d'un milieu, et qui, d'après Javillier, a conféré aux méthodes une précision et une spécificité remarquables.

Avec la vitamine, on obtient une courbe très rapidement descendante. Un résultat analogue peut être obtenu avec les extraits ou huiles de foie de poissons de mer ; mais, avec ces huiles, il peut arriver qu'après quelques minutes la réaction vire du bleu au rose, le virage étant accompagné d'une augmentation lente de l'intensité d'absorption. D'après Meunier et Raoul, il faut rendre responsables de ce phénomène des corps d'origine biologique qui auraient une influence sur la réaction de Carr et Price.

Emmerie ([65]) a, en effet, montré que les acides gras non saturés ont une action inhibitrice sur cette réaction. Norris et Church ([66]), d'autre part, ont signalé que l'acide oléique et les corps gras non saturés augmentent la vitesse de décoloration. De plus, d'après Brockmann ([67]), toutes les colorations par les différentes méthodes sont influencées par la présence de produits riches en stérols et en vitamine D qui donnent avec le réactif une coloration orangée.

Le dosage sur l'insaponifiable de l'huile supprimerait l'action inhibitrice due aux acides gras non saturés, qui seraient éliminés lors de la saponification, mais l'insaponifiable contiendrait encore des stérols peu saturés et la vitamine D. Une étude

systématique du pouvoir inhibiteur des stérols sur la réaction de Carr et Price, a permis à Raoul et Meunier (68), de mettre en lumière que, seul, le degré de non saturation du stérol intervient, et, de plus, d'étendre aux stérols moins saturés les observations concernant les acides gras, c'est-à-dire que l'action inhibitrice augmente avec le degré de non saturation. Cependant ces auteurs ne voient pas dans cette action inhibitrice une gêne pour le dosage de la vitamine A dans les huiles, en raison de l'apparition tardive de ce virage surnuméraire.

III. *La mesure de l'intensité d'absorption dans l'ultra-violet, à 328 mμ* est une méthode qui s'apparente de très près à la précédente. Elle est un peu moins sensible, mais très spécifique.

En effet, les produits très riches en vitamine A, et les préparations hautement purifiées de cette substance, présentent dans l'ultra-violet, à 328 mμ, une absorption caractéristique. La valeur de cette absorption peut servir au dosage de la vitamine, ainsi que l'ont montré Chevallier et Pierre Chabre (69).

La mesure de l'absorption dans l'ultra-violet peut se faire par deux méthodes : la spectrographie et la spectrophotométrie.

C'est la méthode spectrographique qui a été adoptée par le Codex (édition 1937), à côté de la méthode biologique.

Son principe consiste à déterminer le coefficient d'extinction E, dans la bande d'absorption 3280 Å, en opérant sur une solution dans l'hexane de l'extrait éthéré obtenu à partir de l'insaponifiable d'un gramme d'huile de foie de morue. La valeur du coefficient d'extinction E 1 % /1 cm., correspond à log. I_0/I, ou I_0 est l'intensité de la lumière incidente et I l'intensité de la lumière émergente. Le chiffre trouvé pour la valeur de E, multiplié par 1600, donne la teneur en U.I. de vitamine A.

La méthode spectrophotométrique a été préconisée par Chevallier et Dubouloz (70), qui en ont précisé le principe et la technique.

Cette méthode, en utilisant une cellule photoélectrique convenable, est une mesure directe de l'absorption dans l'ultra-violet, mais elle présente l'inconvénient de n'être sensible que dans une étroite zone spectrale. Cependant, Chevallier et Dubouloz ont mis au point une méthode spectrophotométrique qui permet, d'une manière simple et précise, les me-

sures d'absorption dans toute l'étendue de l'ultra-violet, depuis 400 jusqu'à 185 mμ. Son principe consiste à supprimer la sélectivité en intercalant, entre une cellule photoélectrique et le faisceau ultra-violet, une substance fluorescente comme le salicylate de soude. Dans ces conditions, le métal photoélectrique n'est plus impressionné par le faisceau ultra-violet lui-même, mais par la lumière de fluorescence qu'il provoque.

Pour le dosage de la vitamine A dans les huiles de poissons et, en particulier, dans l'huile de foie de morue, ces auteurs utilisent un appareil qu'ils ont eux-mêmes mis au point. Leur technique est la suivante :

On fait une solution de l'huile dans l'hexane pur. Puis, on fait une première détermination de l'intensité I_0 du faisceau incident, pour la longueur d'onde considérée, puis une deuxième mesure qui donne cette fois la valeur de I du faisceau qui a traversé la solution de vitamine. Puis on recommence une série d'opérations en faisant défiler successivement toutes les longueurs d'onde pour lesquelles on veut connaître l'absorption.

On construit une courbe, en plaçant en abscisse la longueur d'onde, et en ordonnée, la valeur finale (après les corrections concernant le matériel et le solvant) de I_0. La hauteur du sommet, à 3.280 Å, indique la teneur de l'huile en vitamine A.

Les diverses unités employées pour la mesure de la vitamine A sont tout d'abord l'Unité Internationale, dont nous avons donné la définition. Si l'on emploie la méthode spectrophotométrique, pour passer des valeurs obtenues pour le coefficient d'absorption E 1%/ 1 cm. 3280 Å au nombre d'Unités Internationales de vitamine A, contenues dans un gramme de la substance examinée, il faut multiplier par le facteur 1.600.

On employait autrefois l'Unité Biologique, ou U.S.P. de Sherman que nous rencontrerons dans certaines statistiques, et dont il nous semble bon de donner la définition : L'unité biologique est définie par la dose de produit à tester, la plus petite, distribuée quotidiennement aux rats, et qui leur procure une augmentation hebdomadaire de 3 grammes pendant cinq semaines.

Enfin, sans qu'elle soit officiellement utilisée, nous signalerons une nouvelle unité, préconisée par Javillier, unité qui correspond à la quantité de vitamine A capable de produire

une modification de la direction de la courbe de croissance, faisant un angle de 30° avec l'axe des abscisses, lorsque la vitamine est administrée quand le poids des animaux a diminué de 10 pour 100.

Répartition de la vitamine A dans les huiles d'animaux marins.

Un très grand nombre d'études ont permis de déceler la vitamine A dans les huiles de poissons et, en particulier, dans les huiles que l'on extrait des foies.

En 1918, DRUMMOND ([71]) montre que les huiles de hareng, de baleine, de foie de morue et de squale, contiennent en abondance de la vitamine liposoluble, et que les huiles de saumon et de menhaden en contiennent aussi, bien qu'en quantité moindre. En 1921, ZILVA et MURA ([72]), affirment que l'huile crue de foie de morue est deux cent cinquante fois plus active que le beurre comme source de vitamine A. En 1922, HJORT ([73]), trouve cette vitamine dans la graisse de morue et dans les œufs de hareng, ainsi que dans diverses nourritures des animaux marins. Puis, DRUMMOND et HILDITCH ([74]), et récemment Paul CHABRE, signalent que les morues de Terre-Neuve et d'Islande sont plus riches en vitamine A que celles de Norvège. L. RANDOIN et SIMONNET ([75]), ont rassemblé, en 1927, des données sur les huiles dérivées des foies de poissons riches en facteur liposoluble. Ils indiquent parmi ceux-ci les foies de colin *(Merlangus carbonarius)*, d'églefin *(Gadus Æglefinus)*, de lieu *(Merlangus polacchius)*, de lingue *(Molva vulgaris)*, de lote *(Lota vulgaris)*, de merlu *(Merluccius merluccius)*, de morue, de carrelet *(Pleuronectes platessa)* de requin, de turbot. Depuis, on a retrouvé la vitamine A dans le saumon (TOLLE et NELSON [76]), son foie (BAILEY [77]), ses œufs (LEE et TOLLE [78]), dans le foie des Pleuronectes (BAILEY), dans celui de l'Urophycis (BAILEY), du thon (LOVERN [79]), du poisson-épée (HARRISON, POTTINGER, LEE et ANDERSON [80]), de l'églefin (POTTINGER, LEE, TOLLE et HARRISON [81]), et aussi chez les squales et les raies, dont le foie, très volumineux, est riche en huile renfermant une forte proportion d'insaponifiable. Enfin, les Thunnidés et les Xiphiidés paraissent particulièrement riches en vitamine A. Bien que seuls les foies de morue et de flétan aient donné lieu, jusqu'ici, en France, à des exploitations industrielles, nous voyons par cette revue

rapide que l'on a mis en évidence la vitamine A dans de nombreuses espèces. Mais la teneur en vitamine, chez les poissons, n'est pas seulement fonction de l'espèce, il faut noter aussi des variations en rapport avec la répartition géographique. Les poissons australiens, saumon, thon, brême, donnent des huiles plus riches en vitamine A que les poissons de l'hémisphère nord, exception faite pour le flétan. Majumdar et Sundarajan ont découvert, dans les huiles de foie de poissons des Indes, des teneurs très supérieures à celles des huiles norvégiennes. Il en est de même pour les huiles de poissons méditerranéens.

Les variations saisonnières sont importantes. Lovern, Edisbury et Morton ont étudié ces variations chez le flétan : ce sont les poissons capturés au printemps, dans les eaux nordiques, qui ont les réserves les plus élevées. Bilis, Imboden et Wallemeyer (82) confirment que les réserves de vitamine A croissent de janvier à juin, pour doubler en août, et suivre ensuite une courbe décroissante. Certains auteurs se sont demandé à quelles lois pouvaient obéir ces variations. D'après Chevallier, s'il en est chez les poissons comme chez les animaux de laboratoire, la courbe de vitamine A dépendrait de la courbe des apports en caroténoïdes qui augmentent de janvier à mars dans les plantes vertes pour diminuer ensuite.

Les variations liées au lieu de pêche obéiraient au même facteur nutritif et saisonnier, ce qui expliquerait que les huiles de Terre-Neuve soient plus riches en vitamine A que les huiles de Norvège, et que les huiles d'Islande aient une teneur intermédiaire.

La pêche sur le Grand Banc s'effectue de juillet à septembre, c'est-à-dire après le frai ; les morues pêchées en cette saison ont récupéré leurs réserves nutritives, les foies sont riches en huile et en vitamine A. La pêche dans les eaux norvégiennes a lieu au moment du frai, de janvier à avril ; pendant cette concentration de reproduction, la morue est en état de jeûne, les réserves de lipides diminuent et, en même temps, la vitamine A suit une courbe dégressive.

Nous donnons ici quelques chiffres qui illustreront ce que nous venons de dire sur l'influence des lieux et saisons de pêche, et de leur origine, sur la teneur en vitamine A des huiles de poisson.

INFLUENCE DES LIEUX ET SAISONS DE PECHE SUR LA TENEUR EN VITAMINE A

TABLEAU II (D'après Pierre CHABRE)

Terre-Neuve		Islande		Côtes de Norvège	
Teneur en Vit. A	Observations	Teneur en Vit. A	Observations	Teneur en Vit. A	Observations
			Année 1933		
2.500	Fév.-Juin	1.200	Fév.-Mars	550	Eté, Côte
3.450	Novembre	1.350	Printemps		Mourmane,
		1.300	Mai		Mer Blanche.
		1.600	Eté		
		1.360	Eté		
		1.400	Eté		
		1.300	Printemps		
		1.500	Printemps		
		1.500	Juillet		
		1.300			
			Année 1934		
1.050	Septembre	550	Avril	800	Ile aux Ours.
1.200	Décembre			750	Printemps
900	Décembre				
			Année 1935		
					Juillet :
950	Mars			300	C. Mourmane.
					Août :
3.250	Août			376	C. Mourmane.
				780	—
				800	—
				1.070	Ile aux Ours.

COMPARAISON DES VALEURS DE VITAMINE A DES HUILES DE DIFFERENTES ORIGINES

TABLEAU III (D'après DRUMMOND et HILDITCH)

Origine	DESCRIPTION	Vitamine A Dose de croissance 3-5- gr. par semaine	Unités A U.S.P.
Terre-Neuve..	Eté 1928 Nourries de caplin	2	500
—	— — squid.	1-5	600
—	— — —	2-3	500-330
—	Hiver 1929.	0-5	2000
—	Eté 1929 (caplin).	1	1000
—	—	1-2	1000-500
—	—	2	500
—	—	1	1000
—	—	2	500
Ecosse et Mer du Nord	Moray Firth, avril 1928 ...	5	200
—	— — ...	2	200
—	— — ...	5-7	200-140
—	— février 1929 .	10	100
—	— —	7	140
—	— mars 1929. ..	10	100
—	— avril 1929. ...	7	140
—	— avril 1929. ...	7	140
—	Scarborough, juin	10	100
—	—	10	100
Islande	Mars 1929.	1	1000
—	Mai 1929.	0-5	2000
Norvégienne..	Lofoten, février 1928	7	140
—	— — 1927	10	100
—	— — 1928	7	140
—	— 1928	7	140
—	— —	7	140
—	Aalesund, 1927	10	100
—	Lofoten, février 1929	7-10	140-100
	— mars 1929.	10	100
	— —	10	100

Ces résultats sont exprimés en unités U.S.P. Il faudrait donc les multiplier par 1,4 pour les convertir en unités internationales. Quoiqu'il en soit, la conclusion de DRUMMOND et HILDITCH est que la supériorité des huiles de Terre-Neuve sur les huiles norvégiennes apparaît nettement, en ce qui concerne la teneur en vitamine A.

On observe aussi des variations vitaminiques selon l'âge et la taille des poissons. Chez la morue, la vitamine A augmente avec l'âge (Mc PHERSON [83]). La même constatation a été faite sur les espèces Sébastodes, Anoplopama, Ophiodon, par PUGSLEY. Le sexe n'est pas un facteur très important, les foies des femelles sont néanmoins plus gros que ceux des mâles, qui, plus riches en huiles, ont des réserves en vitamine A légèrement plus élevées (P.-B. HAWK [84]).

Pierre CHABRE, dans une étude systématique de la vitamine A des huiles de foie de morue de diverses origines, nous apporte quelques observations intéressantes sur les différences qu'il a pu constater selon que les huiles étudiées étaient d'origine étrangère, en grande majorité norvégienne, ou provenant de l'armement français.

Il a observé, en général, la richesse plus grande des huiles françaises, mais leur teneur est beaucoup plus variable que celle des huiles étrangères. Parmi ces dernières, un seul échantillon avait un titre supérieur à 1.000 unités, mais également, un seul une teneur inférieure à 400 unités. Le plus grand nombre d'entre elles possède une quantité de vitamine A voisine de 550-560 unités. Parmi les huiles françaises, par contre, la plus grande diversité règne : une huile ne titre que 200, plusieurs au moins 1.000 unités, et un beaucoup plus grand nombre sont très riches, dépassant parfois 3.000 unités. CHABRE explique la plus grande homogénéité de teneur des huiles étrangères par le fait des mélanges en grandes masses qui sont effectués par les industriels étrangers, alors que les échantillons de l'armement français représentent chacun la production d'un chalutier, avec toutes les circonstances qui peuvent intervenir dans la qualité de cette production, soins pris à bord pour la fabrication, époque et lieux de pêche, conditions variables de conservation de l'huile.

Nous voyons donc que la teneur en vitamine A des huiles de poissons, en particulier des huiles de foie, est sous la dépendance de nombreux facteurs : lieux de pêche, saison, état

physiologique du poisson. A ces facteurs, viennent s'ajouter, pour les huiles une fois traitées industriellement, les diverses conditions de ce traitement.

Mais la vitamine existe chez les poissons dans d'autres organes que le foie. Les viscères et certaines parties de ces derniers offrent des teneurs souvent supérieures à celles de la glande hépatique. Edisbury, Lovern et Morton ([85]), ont étudié l'anguille dont le foie renferme 20 à 60 pour cent de sa vitamine A, la peau 10 pour cent, les viscères 20 pour cent, la tête 1 pour cent, les muscles 25 à 65 pour cent. Chez d'autres espèces, congre, esturgeon, hareng, les masses musculaires renferment aussi des proportions notables de vitamine A. Pugsley a trouvé les proportions suivantes chez *Gadus macrocephalus* : 6.500 U.B. (unités bleues) dans l'huile de foie (31,2% d'huile), 1.600 U.B. dans l'huile d'intestin (2,4% d'huile) ; chez le flétan, 35.000 U.B. dans l'huile de foie (17,1% d'huile), et 80.000 U.B. dans l'huile d'intestin (3,6% d'huile). Chez *Squalus Sucklii* : 3.300 U.B. dans l'huile de foie (71,5% d'huile), et 4.000 U.B. dans l'huile d'intestin. L'huile de foie de fœtus renferme, dans la même espèce, 63 U.B. Il faut donc noter la grande richesse en vitamine A de l'intestin de nombreuses espèces.

Quelques chiffres concernant la teneur en vitamine A de diverses huiles de corps et de foies de poissons illustreront les observations que nous avons rapportées.

TENEUR EN VITAMINE A DE DIVERSES ESPECES D'HUILES DE FOIE DE POISSON

TABLEAU IV

DESIGNATION DES POISSONS	Teneur en Vitamine A U.I. par gramme
Morue (*Gadus morrhua, aeglefinus, virens*)	1000 à 2000
Requin (*Squalus acanthias*)	1500
Hareng (*Clupea harengus*)	4000 à 11000
Maquereau (*Scomber scombrus*)	5000 à 10000
Saumon (*Salmo salar*)	10000
Thon (*Thunnus thynnus*)	10000
Flétan (*Pleuronectes hippoglossus*)	50000

TENEUR EN VITAMINE A DE QUELQUES HUILES DE CORPS DE POISSONS ENTIERS

TABLEAU V

DESIGNATION DES ESPECES	Vit. A en U.I. p. 100 gr.	
	Randoin	Drummond et Hilditch
Baudroie (*Lophius piscatorius*)	50.000	50.000
Congre (*Conger vulgaris*)	600.000	
Hareng (*Clupea harengus*)	70.000	2.000-6.000
Loup (*Petromyson marinus*)	150.000	
Merlu ou Colin (*Merluccius vulgaris*)	100.000	
Saumon (*Salmo salar*)	500.000 à 2.000.000	500.000 à 2.000.000
Maquereau (*Scomber scombrus*)		500-2.000
Sprat (*Clupea spratus*)		1.000 à 6.000

TENEUR EN VITAMINE A DE DIVERSES HUILES DE FOIE DE POISSONS

TABLEAU VI

DESIGNATION DES POISSONS	Vitamine A en U.I. pour 100 gr.	
	Randoin	Drummond et Hilditch
Pleuronectes :		
Carrelet (*Pleuronectes platessa*)	250.000	250.000
Limande — *limanda*).....	40.000	40.000
Sole-Limande — *macrocephalus*).	200.000	
Flétan (*Hippoglossus vulgaris*)	7.000.000	5.000.000
Turbot (*Rombus maximus*)	750.000	750.000
Gades :		
Eglefin (*Gadus aeglefinus*)	10.000	100.000
Merlan (*Gadus merlangus*)	10.000	10.000
Morue (*Gadus morrhua, callarias*) ...	100.000	100.000
Lieu noir (*Gadus virens*).....>	à 200.000	200.000
Lieu jaune (*Gadus pollachius*)	100.000	100.000
Scombres :		
Thon (*Thunnus thynnus*).	1.500.000	800.000 à 1.500.000
Orphie (*Belone bellone*)	5.500.000	5.500.000
Poissons cartilagineux :		
Esturgeon (*Acipenser sturio*)	2.000.000	
Raie (*Raia sp.*).....	20.000	20.000
Requin (*Squalus* sp.)	200.000	
Requin (*Squalus* sp.)	à 2.000.000	
Poissons divers :		
Taupe (*Lamna cornubica*).....		150.000

Nous voyons, de l'observation de ces chiffres, que la teneur en vitamine A est très variable d'une espèce à l'autre, qu'il s'agisse des huiles extraites des foies ou des poissons entiers.

En effet, l'huile de flétan a une teneur cinquante à

soixante-quinze fois plus grande que l'huile de foie de morue ; l'huile de thon une teneur huit à quinze fois plus grande, et celle de foie de requin, deux à vingt fois plus grande. Mais, comme nous pouvons le constater, des variations se retrouvent aussi d'un échantillon à l'autre, ce qui confirme l'intervention, dans cette teneur, de facteurs divers, indépendamment de l'espèce.

Nous aurons l'occasion de reprendre plus en détail l'étude des espèces qui possèdent des teneurs en vitamines suffisamment importantes pour que l'on puisse en envisager l'utilisation thérapeutique.

Hypothèse sur l'origine et la mise en réserve de la vitamine A.

La grande diffusion de la vitamine A chez les êtres marins est tout à fait remarquable, et elle nous amène à poser le problème de l'origine de la vitamine A dans le foie des poissons, et du mécanisme de stockage.

Nous rapportons ici une monographie de DUCHESNAY ([86]), concernant cette question.

Cet auteur relate qu'il est encore difficile de saisir cette filiation dans son intimité. Si l'on prend le cas du flétan, dont l'huile offre une teneur plusieurs centaines de fois plus grande que l'huile de foie de morue de bonne qualité, et qui peut atteindre, en vitamine A, un pour cent du poids du foie, on ignore encore où le poisson trouve les éléments d'un stockage aussi important. Cette question nous amène à envisager les pigments des êtres inférieurs, et la filiation des produits de transformation.

Dans l'état actuel de nos connaissances, les seuls pigments caroténoïdes capables de donner naissance à la vitamine A, sont, comme nous l'avons vu, ceux contenant un noyau β ionone. Nous avons, en son temps, parlé des prévitamines A : carotène β, α et γ, cryptoxanthine, échinénone, etc.

On admet, en général, que la vitamine mise en réserve par les poissons provient du carotène synthétisé par les végétaux. Dans le milieu marin, le phytoplankton et, en particulier, les diatomées, sont une source considérable de carotène actif. On a éprouvé biologiquement l'action des diatomées sur la croissance des jeunes animaux, et aucun doute ne peut subsister

sur cette action. Ahmad ([87]) a cultivé *Nitzschia Closterium* en eau de mer enrichie. Après quatre à six semaines d'exposition à la lumière, l'extrait sec fut recueilli, ainsi que l'huile de cet extrait. Celle-ci est riche en pigments (chlorophylle, xanthophylle, fucoxanthine, carotène). L'extrait, comme l'huile, assure une reprise nette de la croissance chez le rat carencé. D'après les calculs, il y aurait 3% de carotène dans la totalité des pigments. Or, d'après l'estimation d'océanographes, le phytoplankton représente une production annuelle de cent milliards de tonnes pour la surface des mers. Il s'agit bien là d'une vaste culture de provitamine A. Ces diatomées forment la pâture des Copépodes, mangés à leur tour par les petits poissons, et, dans l'hypothèse admise jusqu'à ces derniers temps, la filiation carotène-vitamine A serait représentée par la chaîne diatomées-copépodes-poissons. Mais dans cette chaîne, entre les diatomées riches en provitamine A, et les poissons pourvus d'importantes réserves de vitamine A, les copépodes, maillon intermédiaire, ne renferment qu'une infime proportion de vitamine ou de provitamine. Bessey et Wolbach soulignent ce fait mystérieux. Lederer, dans ses récentes recherches sur les caroténoïdes, s'efforce d'interpréter les résultats déconcertants de l'expérience ; dans les copépodes, le carotène des diatomées a disparu presque entièrement, et la vitamine des poissons n'y est pas encore formée. Ils contiennent surtout de l'astacine, pigment combiné aux protéides, très répandu chez les crustacés. Il faudrait alors supposer, avec Bessey et Wolbach, que les poissons, contrairement à ce qu'on observe chez les mammifères, seraient capables de reconstituer la vitamine A à partir d'éléments plus simples que le carotène. D'après Euler, Hellstrom et Klussmann ([88]), chez les grands poissons, la faculté de transformer le carotène en vitamine a disparu, et les petits poissons sont les intermédiaires indispensables dans le cycle carotène-vitamine A. Il faut noter cependant que de gros poissons comme la morue et le flétan ont une nourriture très polyvalente, dans laquelle figurent des Cœlentérés, des Echinodermes et des Mollusques, aussi bien que des Crustacés et des Poissons. La vitamine proviendrait donc, chez les gros poissons, soit de la coupure du carotène, soit directement de l'alimentation où elle se trouverait déjà formée.

La question de savoir comment s'opère cette transformation des caroténoïdes, et notamment celle qui paraît la plus simple

de toutes, la coupure du β carotène, pour donner la vitamine A, n'est pas encore élucidée. On sait, depuis les expériences de Moore, reproduites par Javillier (89), Penau et Simonnet (90), que les animaux font aisément cette synthèse, mais elle n'a pu être réalisée par voie chimique. Les expériences de Olcott et Mc Cann (91), qui avaient annoncé, en 1931, avoir réalisé, *in vitro*, la transformation du carotène en vitamine A, grâce à la présence d'une soi-disant caroténase du foie, n'ont pu être reproduites.

LA VITAMINE D

Comme nous l'avons déjà dit, on trouve, dans l'huile de poisson, à côté de la vitamine A, une autre vitamine liposoluble, la vitamine D antirachitique.

Historique.

L'histoire de sa découverte est, au début du moins, liée à celle de la vitamine A. C'est, en effet, lorsqu'en 1913, Mc Collum et Davis d'une part, Osborne et Mendel d'autre part, eurent établi la présence d'un facteur alimentaire liposoluble indispensable à la croissance, que certains auteurs, en particulier Funk, songèrent à attribuer le rachitisme à la carence d'une vitamine spécifique. Mais c'est seulement en 1919 que Mellanby et ses collaborateurs apportèrent la preuve qu'il en était bien ainsi.

Nous avons vu, en étudiant la vitamine A, que des régimes totalement dépourvus de graisses provoquent chez les animaux un arrêt de croissance et des troubles divers, dont l'arrêt dans le développement du squelette.

L'addition d'huile de foie de morue à la ration rétablissait une courbe de croissance normale, amenait la disparition des troubles, et permettait le développement du système osseux.

On ne tarda pas à reconnaître que le facteur de croissance était complexe. En effet, quand l'huile de foie de morue est chauffée à l'air, le facteur de croissance ne disparaît qu'en partie : l'animal n'augmente plus de poids, mais son système osseux se développe. Cette expérience permit l'individualisation des deux vitamines : A, facteur de croissance, et D, facteur antirachitique.

Tout d'abord, MELLANBY avait conclu de ses premières expériences que la vitamine antirachitique était identique à la vitamine A ; en réalité, on n'était jamais sûr d'avoir un régime exempt de vitamine A, quand on ajoutait des matières grasses à la ration carencée.

Pourtant, on s'aperçut qu'il n'y avait pas proportionnalité entre le pouvoir antirachitique, et le pouvoir antixérophtalmique, dépendant de la vitamine A.

MELLANBY étudia des régimes rachitigènes, et l'influence sur leurs effets de l'addition à la ration de diverses huiles et graisses. Il observa ainsi que le rachitisme n'apparaissait pas si l'on ajoutait une quantité suffisante de certaines huiles, parmi lesquelles les plus actives sont les huiles de foie de poissons, et surtout l'huile de foie de morue.

Les premières recherches avaient donc été les observations sur le traitement bien connu du rachitisme par les huiles de foie de poissons. Nous avons, à ce sujet, rappelé les observations de BRETONNEAU et de TROUSSEAU. On a attribué le pouvoir antirachitique de ces huiles aux différents principes qui les constituaient : iode, phosphore, arsenic, acides gras, etc..., jusqu'aux expériences de MELLANBY qui prouvaient qu'il n'y avait pas parallélisme entre le pouvoir antirachitique des huiles de foie de poissons et le taux de ces différents principes.

On a cherché à isoler la vitamine antirachitique des huiles de foie de poissons, et alors commença pour cette dernière le stade chimique de son histoire.

On savait, après les expériences de MC COLLUM, que cette vitamine résistait à un chauffage prolongé ; on put ensuite savoir qu'elle était localisée dans l'insaponifiable de ces huiles et qu'elle passait en solution alcoolique, éthérée ou acétonique.

De 1918 à 1921, une série d'expérimentateurs, FINDLAY et ses collaborateurs, SHERMAN et PAPPENHEIMER, puis MC COLLUM et ses élèves, établirent une série de faits qui paraissaient difficiles à interpréter comme une avitaminose pure.

On connaissait depuis longtemps, par des observations sociales, d'une part, et par des observations cliniques, d'autre part, l'importance de l'insolation dans la prophylaxie ou le traitement du rachitisme. On vérifia plus tard l'action similaire de l'irradiation par les rayons ultra-violets. Le rachitisme apparaissait

comme une maladie complexe que l'on pouvait traiter, soit par addition au régime alimentaire d'un facteur inconnu, vitaminique, par exemple sous forme d'huile de foie de morue, soit en exposant les animaux aux rayons solaires.

On s'est alors demandé s'il existait une relation entre ces différents faits observés. Des travaux, effectués jusqu'à ce jour, ont eu pour but d'élucider ce problème.

On avait observé l'influence des rayons ultra-violets sur le rachitisme ; les travaux de Hess précisèrent que les radiations efficaces étaient celles de longueur d'onde 3.000 Å ou plus courtes. Ceci était confirmé par des observations empiriques : on savait, en effet, que les vitres de verre qui ne laissent pas passer les radiations de cette longueur d'onde, ne protègent pas les enfants du rachitisme.

On soupçonna alors le rapport entre l'action de ces radiations et le pouvoir antirachitique ; mais, comment agissaient les rayons ultra-violets ?

On essaya, parmi de nombreuses expériences, d'irradier les aliments des animaux. On observa l'apparition totale ou une augmentation du pouvoir antirachitique d'une certaine catégorie de ces aliments. On put alors différencier ces aliments activables, parmi lesquels se trouvent en particulier des huiles végétales et animales.

Cette action si caractéristique de l'irradiation sur l'insaponifiable des huiles inactives a amené les chercheurs à tenter l'activation directe du cholestérol qui en est le principal constituant. C'est ce que firent Hess et ses collaborateurs, puis Rosenheim et Webster, et enfin Simonnet et Fabre.

Puis on s'aperçut que si le cholestérol est parfaitement pur, l'irradiation ne provoque pas d'activation. On sut que celle-ci est due à une impureté du cholestérol. Ce fut Pohl, en 1927, qui identifia cette impureté, en montrant que le spectre de la provitamine était identique à celui de l'ergostérol, isolé de l'ergot de seigle par Tanret (92).

On connaissait alors la « provitamine D ». Un grand nombre de recherches tentèrent d'établir la filiation entre celle-ci et la vitamine D, ainsi que la constitution de la vitamine D elle-même.

Des expériences d'irradiation de l'ergostérol amenèrent à la séparation d'une résine colorée, à grande activité vitaminique, mais tous les essais pour obtenir la cristallisation échouèrent.

C'est alors que l'isolement à l'état cristallisé du calciférol ou vitamine D 1, par Bourdillon en Angleterre, et par Windaus en Allemagne, fut effectué, en utilisant la distillation fractionnée sous vide profond.

Les produits obtenus étaient impurs ; les travaux des chercheurs sur le mécanisme de l'activation, et l'étude des produits intermédiaires, permirent d'établir la formule chimique de la vitamine D2, pure, et on réserva le nom de vitamine D1 aux produits impurs obtenus en premier lieu par Bourdillon et Windaus. On essaya ensuite d'effectuer l'irradiation d'autres stérols, par les mêmes procédés que pour l'ergostérol, et on aboutit à des produits à activités vitaminiques variables. Tous ces produits ainsi obtenus sont des vitamines D, mais seule la vitamine D3 provenant du déhydro-7-8 cholestérol a pu être identifiée à la vitamine D naturelle.

Constitution chimique des vitamines D.

Pour mettre en évidence la constitution chimique du calciférol, ou vitamine D2, nous allons étudier successivement les termes de passage entre l'ergostérol et la vitamine D2, par action des rayons ultra-violets.

C'est à Windaus et à ses élèves que l'on doit de connaître la constitution de ces produits intermédiaires, et celle de la vitamine D elle-même.

Sans entrer dans le détail des techniques d'isolement, nous nous bornerons à schématiser simplement les termes de passage de l'ergostérol à la vitamine D2.

Le premier produit de sa décomposition photochimique, le lumistérol, a un spectre sensiblement identique à celui de l'ergostérol. De plus, par déshydrogénation au sélénium, il donne le même carbure polybenzénique condensé $C^{18}H^{26}$. Ils ont donc tous deux le squelette caractéristique du méthylcyclopentanophénanthrène, et doivent être des stéréo-isomères. Très vraisemblablement, le lumistérol diffère de l'ergostérol seulement par la configuration de l'atome C asymétrique en 10. Il renferme trois doubles liaisons et un squelette à quatre cycles fermés.

Windaus admet que le pyrocalciférol qui se forme à côté du calciférol par action de la chaleur est du même type, l'isomérisation portant sur le C9.

Les autres produits d'irradiation n'ont pas le squelette fondamental à quatre cycles fermés de l'ergostérol, car ils ne donnent pas de méthylcyclopentanophénanthrène par déshydrogénation au sélénium. On a montré que le tachystérol, qui est le deuxième produit de la décomposition photochimique de l'ergostérol, et la vitamine D2, possèdent trois cycles et quatre doubles liaisons, dont trois conjuguées. La chaîne latérale n'est pas modifiée, par contre, le cycle B de l'ergostérol est ouvert, entre les C9 et 10, et une double liaison créée sur le C10. Cette constitution de la vitamine D2 d'après WINDAUS est la plus communément admise ; elle ne correspond cependant pas tout à fait à certaines constatations concernant les dimensions de la molécule déduite du spectre de rayons X ; on sera peut-être amené à la réviser.

Voici, d'après WINDAUS, comment on peut schématiser la série des réactions photochimiques qui interviennent dans le passage de l'ergostérol à la vitamine D2 sous l'influence des rayons ultra-violets :

PROVITAMINES

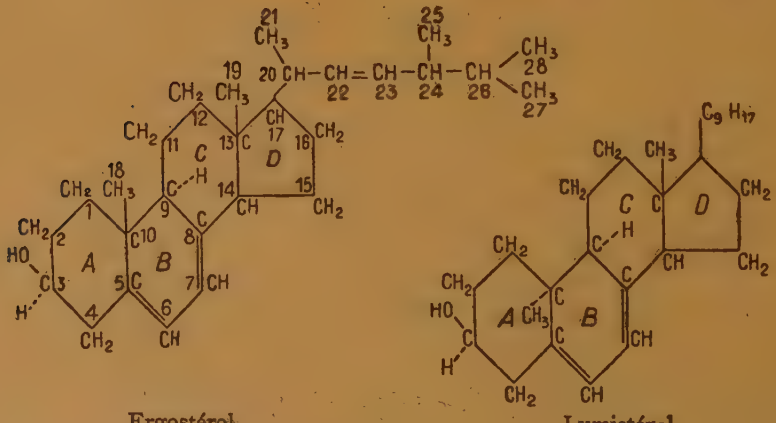
Ergostérol (inactif, non toxique).

→ Lumistérol (inactif, non toxique).

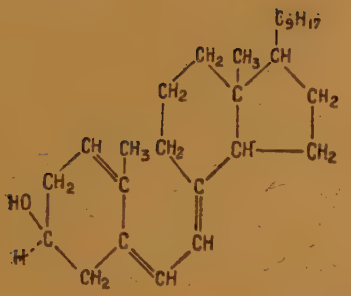
→ Tachystérol (inactif, toxique).

→ Vitamine D (calciférol), (actif, toxique).

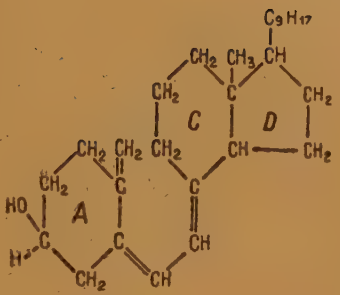
→ Toxistérol.
Suprastérol I (inactifs,
Suprastérol II toxiques).



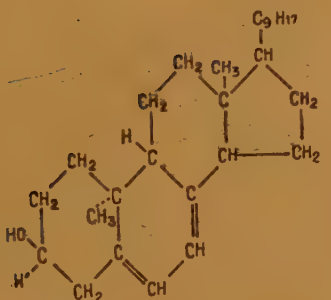
Ergostérol Lumistérol



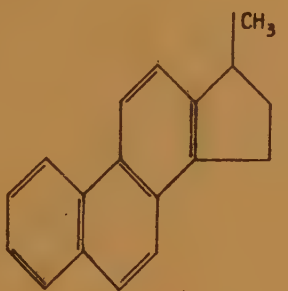
Tachystérol



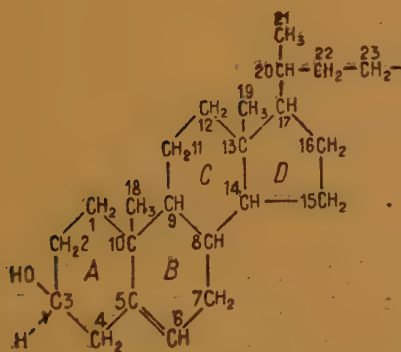
Vitamine D2 (calciférol)



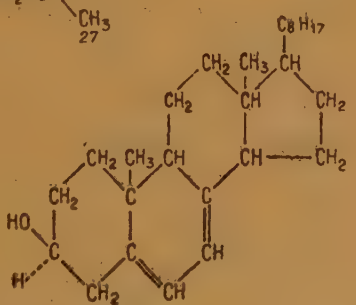
Méthylcyclopentanophénanthrène



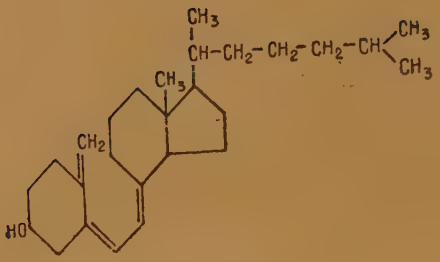
Pyrocalciférol



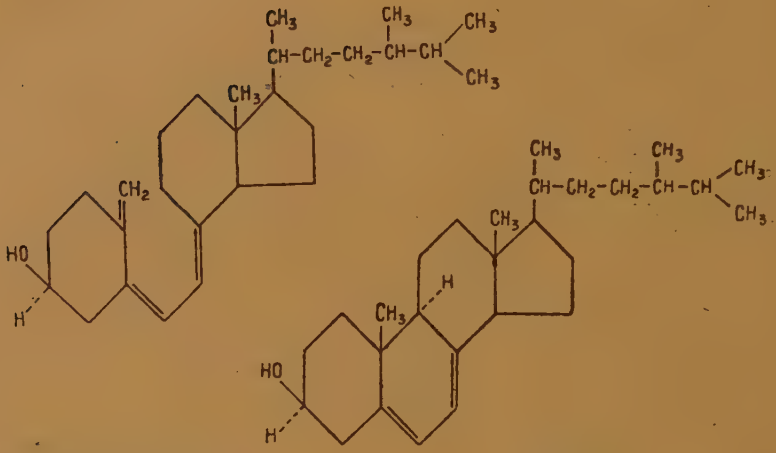
Cholestérol



Déhydro 7-8 cholestérol



Vitamine D3



22 Dihydroergostérol

Vitamine D4

Sans entrer dans le détail de la découverte des autres vitamines D, nous nous bornerons à en préciser la constitution.

Toute une série d'observations biologiques montrèrent que la vitamine D obtenue à partir de l'ergostérol irradié était moins active sur le poulet que la quantité équivalente pour le rat de vitamine D de l'huile de foie de morue. On fut ainsi amené à conclure que la vitamine D de l'huile de foie de poissons n'était pas la même que le calciférol obtenu par l'ergostérol irradié.

C'est à Windaus que l'on doit l'explication de cette différence. La vitamine de l'huile de foie de morue ne provient pas de l'irradiation de l'ergostérol, mais d'un dérivé du cholestérol obtenu depuis par synthèse. La différence entre l'ergostérol

et le cholestérol réside dans la présence, dans l'ergostérol, de deux doubles liaisons conjuguées dans le noyau B . Windaus transforma le cholestérol en 7 déhydrocholestérol ; celui-ci, irradié, donna naissance à un produit à activité vitaminique supérieure pour le poulet, c'est la vitamine D3. En comparant cette vitamine D3 à la vitamine naturelle isolée, en 1936, par Brockmann, on put ainsi prouver leur parfaite identité.

Différents chercheurs préparèrent encore d'autres corps à activité vitaminique, à partir de divers stérols, tels que le 7-déhydrositostérol, et le 22-dihydroergostérol qui donne naissance à la vitamine D4.

Parmi tous ces produits à activité vitaminique, deux seulement, les vitamines D2 et D3 ont été trouvées dans la nature. La provitamine D2 se trouve dans les végétaux et dans le jaune d'œuf ; la provitamine D3 se trouve dans les corps gras d'origine animale, et c'est elle qui est à l'origine de la vitamine de l'huile de foie de morue.

L'observation de la constitution de ces facteurs et de leur activité vitaminique comparée permet de montrer que le point essentiel est l'existence de trois doubles liaisons conjuguées dans le cycle B et l'ouverture de ce cycle ; la double liaison dans la chaîne latérale et la longueur de celle-ci ayant une importance beaucoup moins considérable.

Propriétés physiques.

La vitamine D2 cristallise en aiguilles fondant à 117°. Son pouvoir rotatoire est dextrogyre : $\alpha D = +102°5$ dans l'alcool, alors que l'ergostérol dont elle dérive a un pouvoir rotatoire lévogyre : $\alpha D = -127°$. Au fur et à mesure de l'irradiation, la perméabilité aux rayons ultra-violets augmente, et les produits obtenus ne précipitent plus par le digitonoside, ce qui serait dû à une différence de position stéréochimique du C 10, et de la fonction alcool en C 3. Cette propriété a facilité la séparation des produits insuffisamment irradiés.

La vitamine D2 donne une coloration rouge, puis verte, par la réaction de Liebermann, et fournit les réactions colorées générales des stérols. Brockmann et Yun Hwang Chen ont montré que le calciférol donne une intense coloration jaune (bande d'absorption à 500 mμ) avec la solution chloroformique saturée de trichlorure d'antimoine (réactif de Carr et Price). Y. Raoul et P. Meunier ont précisé que ce même réactif,

légèrement modifié par addition d'anhydride acétique et d'acide sulfurique, fournit des colorations dont les variations d'intensité en fonction du temps permettent de caractériser les stérols à une double liaison dans le cycle B (type cholestérol : couleur lie de vin, courbe ascendante), à deux doubles liaisons dans le cycle B (types provitamines D : couleur rose, courbe en plateau), et à trois doubles liaisons dans l'ancien cycle B (types vitamines D : couleur jaune, courbe descendante).

La vitamine D n'est pas attaquée par l'oxygène. Elle se combine à l'anhydride maléique, et lentement à froid à l'anhydride citraconique, grâce à la présence de trois doubles liaisons conjuguées.

Si l'on poursuit l'irradiation de la vitamine D, il se forme deux corps : le suprastérol I, lévogyre ($\alpha D = -76^{o}$), cristallisé, fondant à $+ 104^{o}$, et le suprastérol II, cristallisé, dextrogyre ($\alpha D = + 62^{o},9$). La réaction qui aboutit à ces corps est complexe. L'étude rigoureuse des changements que subit le spectre d'absorption au cours de l'irradiation a démontré l'existence d'une autre substance. Ce corps, non isolé, et auquel on a attribué la haute toxicité de certaines préparations de vitamine D est appelé toxistérol.

Propriétés pharmacologiques.

Nous avons déjà, au début de notre travail, exposé les propriétés physiologiques et thérapeutiques de la vitamine D, et de l'huile de foie de morue, mais, comme pour la vitamine A, il nous semble utile d'essayer de mettre en évidence le mécanisme de leur action.

L'expérience avait montré, depuis longtemps déjà, l'action antirachitique de l'huile de foie de poisson, et en particulier de l'huile de foie de morue. Leur emploi par les peuplades nordiques remonte à une époque très ancienne. Les premières observations cliniques sont celles de Bretonneau et de Trousseau, sur lesquelles nous nous sommes déjà longuement étendus. Un fait est indéniable : la vitamine D est parfaitement recalcifiante, et toutes les affections relevant d'un trouble métabolique du calcium en sont justiciables : rachitisme, ostéomalacie, ostéoporoses, arthrites, fractures, hypocalcémies. Même dans certains cas de rachitisme hypotrophique, on a remarqué la supériorité des huiles de poisson sur le calciférol.

A la fin du XVIII^e siècle, et au XIX^e siècle, l'huile de foie de morue était le remède des rhumatismes, de la sciatique, du lumbago. Les médecins de l'hôpital de Manchester, DARBE en 1789, KAY PERCIVAL en 1790, BARDLEY en 1807, traitent les rhumatismes par l'huile de foie de morue, remède « efficace à en causer de l'étonnement ». On sait qu'il existe des arthropathies et surtout des ostéoporoses rachidiennes douloureuses, à type de lumbago, d'origine carentielle ou métabolique, qui sont justiciables de la vitamine A, de la vitamine D, et de la calcithérapie.

La vitamine D agit en ingestion, vraisemblablement absorbée, grâce à la bile, par le tube digestif ; elle peut aussi être administrée par voie sous cutanée.

Son mode d'action n'est pas encore élucidé. On pense qu'elle joue un rôle important dans l'absorption des sels de calcium et du phosphore par l'intestin. On a pu vérifier que la vitamine est susceptible de guérir le rachitisme provoqué par un déséquilibre dans le régime alimentaire, en particulier dans le rapport *Ca/P*. D'après FREEDMAN (93), et YODER (94), la digestibilité d'un ou plusieurs cations serait augmentée par l'apport de vitamine D. NICOLAYSEN (95) confirme cette opinion en montrant que la vitamine D favorise l'absorption intestinale du calcium, et non celle du phosphore, et que dans un organisme privé de calcium alimentaire, l'absorption du phosphore s'arrête ; enfin, d'après YODER, la vitamine D semble encore avoir une action sur la digestibilité générale.

On a pensé aussi que la vitamine D jouerait un rôle dans la déposition locale du calcium et du phosphore à l'endroit même où elle agirait. Elle préside certainement à la formation de la dentition. Des expériences de SCHOUR (96) et ses collaborateurs ont pu, en effet, mettre en évidence la calcification de la dentine sous l'influence de la vitamine D2.

Il est fort probable, en tous cas, d'après les recherches de TAYLOR (97), HIROTA (98) et TRAVIA (99), que la vitamine D a une action sur les glandes, et en particulier le thymus.

D'autres auteurs, parmi lesquels SAINTON, SIMONNET et BROUHA, ont supposé qu'elle intervient dans le fonctionnement des glandes parathyroïdes.

En réalité, le mécanisme intime de l'action de la vitamine D n'est pas encore élucidé, et ceci ne semble pas étonnant, en raison de la complexité de l'étiologie du rachitisme.

Parmi les différentes actions de la vitamine D, signalons encore une action trophique locale, mais il nous semble plus opportun d'aborder ce sujet après avoir étudié l'action des acides gras non saturés ; cette action a pu être constatée avec des préparations de vitamine D, mais elle est surtout évidente dans les huiles de foie de poissons, et nous verrons qu'il est assez difficile d'attribuer à l'une ou à l'autre des vitamines, d'une manière définitive, cette action locale de ces huiles : il nous semble logique de grouper les observations relatives aux trois vitamines.

Dosage de la vitamine D dans les huiles.

Le pouvoir antirachitique des huiles de foie de poissons s'exprime en unités internationales (U.I.). Cette unité est représentée par l'activité de 1 mmgr d'une solution dans l'huile d'olive, renfermant 0,025 γ de calciférol cristallisé.

Pour évaluer la teneur en vitamine D d'une huile de foie de poissons, on fait appel à la méthode biologique. Celle-ci est toujours comparative, et nécessite une épreuve parallèle à l'aide d'une préparation étalon. Le rat blanc est l'animal de choix ; le Codex de 1937 a fixé les détails techniques relatifs au choix des animaux, au régime, au temps d'expérience, et à l'appréciation des résultats. Nous en résumerons ici le principe et la technique.

L'étalon international est une solution huileuse de calciférol, contenant par milligramme une unité internationale de calciférol. On peut employer comme étalon subsidiaire une huile de foie de morue étalon, adoptée par la Société des Nations et contenant par gramme 600 U.I. de vitamine A et 95 U.I. de vitamine D.

Le titrage de la vitamine D consiste à comparer l'action antirachitique de l'huile à examiner et celle d'une préparation étalon, en prenant comme test la disparition des troubles de la calcification provoquée chez le rat par un régime rachitigène.

On utilise des rats mâles ou femelles âgés de 20 à 25 jours et pesant entre 30 et 40 grammes.

Les animaux sont mis dans l'obscurité et soumis au régime rachitigène suivant :

Peptone pancréatique de muscle	17	grammes
Levure de bière sèche	3	—
Beurre	5	—
Huile d'olive	5	—
Saccharose	65	—
Lactate de calcium	3	—
Mélange salin d'Osborne et Mendel	2	—

L'huile d'olive et le beurre doivent être chauffés à + 130° pendant au moins trois heures.

Après quinze jours, on procède à la radiographie de l'articulation fémoro-tibio-rotulienne, et les animaux qui présentent un élargissement de la zone cartilagineuse d'accroissement inter-diaphyso-épiphysaire sont seuls utilisés pour le titrage.

On prépare des solutions de vitamine D dans l'huile d'olive (après s'être assuré que l'huile elle-même ne contient pas de vitamine D), titrées pour que 0 cm³ 20 contiennent 0,4 — 0,6 — 0,8 — 1,00 — 1,20 unités internationales. Ces solutions sont faites d'une part avec la solution huileuse étalon, d'autre part, avec le produit à essayer, en se basant sur l'activité présumée. On procède à deux séries d'essais, la première est un essai préliminaire et la seconde un essai définitif.

On prélève 50 rats et on les répartit en dix groupes d'animaux que l'on place dans des cages séparées, maintenues à l'obscurité.

On administre chaque jour aux animaux du premier groupe, 0 cm³ 20 de la solution étalon contenant 0,4 unités ; au deuxième groupe 0 cm³ 20 de la solution du produit à essayer, que l'on présume contenir 0,4 unités. On procède de même avec les animaux des troisième et quatrième groupes en leur faisant ingérer 0 cm³ 20 de la solution étalon contenant 0,6 U.I., et 0 cm³ 20 de la solution à examiner correspondante. On opère d'une façon identique pour les cinquième et sixième groupes avec les solutions huileuses contenant 0,8 U.I. et également pour les solutions contenant 1 et 1,2 U.I. pour 0 cm³ 20. Après onze jours, on radiographie l'articulation fémoro-tibio-rotulienne et l'on note les doses pour lesquelles on a obtenu un degré suffisant d'amélioration, par l'apparition d'un liseré de recalcification.

On procède alors à l'examen définitif sur 20 rats que l'on partage en deux lots. Les animaux sont amenés au degré de

rachitisme voulu par alimentation au moyen du régime rachitigène décrit précédemment.

On administre alors à 10 animaux, 0 cm³ 20 de la solution huileuse étalon au titre qui a provoqué la guérison. Aux dix autres animaux, on administre de même, dans des conditions identiques, la solution du produit à essayer, dont la dose a donné dans les essais préliminaires une amélioration comparable.

S'il y a identité des résultats dans les deux lots, on conclut que les deux solutions administrées ont la même teneur en vitamine D, et l'on calcule, d'après les dilutions effectuées, la teneur de la préparation essayée, en unités internationales de vitamine D.

Le Codex prescrit que l'huile de foie de morue officinale doit contenir 85 unités internationales de vitamine D par gramme.

D'après L. Randoin, pour que ce dosage ait quelque valeur, il importe de se placer dans des conditions expérimentales précises. Elle insiste sur l'observation stricte de la constitution du régime, et l'âge initial des animaux, qui ont une action très marquée, non seulement sur la rapidité du développement du rachitisme, mais encore sur la rapidité de la guérison obtenue par l'administration d'un produit antirachitique. Il faut opérer constamment et strictement dans les mêmes conditions expérimentales, avec des rats ayant subi la même évolution de croissance.

Le dosage d'un échantillon doit toujours se faire en comparaison avec l'étalon international employé dans les mêmes conditions. Ce n'est que de cette comparaison faite au même laboratoire, avec le même régime et des animaux semblables que l'on pourra déduire l'activité antirachitique d'un produit.

Notons que certains avaient préconisé une méthode préventive, mais seule la méthode curative a été adoptée par le Codex.

Une seconde méthode d'évaluation du taux de vitamine D dans les huiles ou dans d'autres produits la renfermant a été décrite en 1936 par Bills et Massengale.

Ils utilisent de jeunes poulets qui doivent provenir d'œufs sélectionnés de Leghorn blanches à crête simple, ayant reçu un régime équilibré. Les poussins reçoivent un régime carencé spécial pendant deux semaines. Seuls, les sujets assez robustes sont retenus par lots de dix, pour l'épreuve biologique.

Au 28e jour, on recueille un fémur de chaque oiseau, et on le calcine. On pèse les cendres. On considère comme bon un régime qui élève le taux des cendres à 45% de l'os dégraissé chez 60% d'animaux.

On traduit les résultats de ces épreuves en courbes donnant la correspondance entre la proportion des cendres et le nombre d'unités de vitamine D.

Nous signalerons, en dernier lieu, pour mémoire, une méthode de dosage préconisée tout récemment par P. Meunier et Y. Raoul, qui a pour base l'étude cinétique de la disparition de la coloration jaune que donne la vitamine D avec le réactif de Carr et Price, en présence d'anhydride acétique et d'acide sulfurique. Mais cette technique n'est pas applicable aux huiles de poissons, en raison de la présence dans celles-ci de la vitamine A, dont la réaction colorée avec le réactif de Carr et Price empêche d'observer celle de la vitamine D.

Répartition de la vitamine D chez les poissons.

La vitamine D a été trouvée dans un très grand nombre d'huiles d'animaux marins, tant dans les huiles totales que dans les huiles de foie, mais la teneur en vitamine D est très variable, et ces variations sont fonction de nombreux facteurs. Elles sont liées particulièrement aux conditions de nutrition. Chez la morue, par exemple, quand la proportion des lipides s'accroît dans les foies, après la récupération alimentaire, la teneur en vitamine D est moins élevée. L'huile provenant des foies maigres des morues génétiques s'enrichit en facteur D. Cette concentration serait due à la résistance de la vitamine D à l'oxydation (Hess, Bills et Honeywell, 1929). Des constatations similaires ont été faites par Bills, Imboden et Walenmeyer, en 1934, sur les huiles de foies de thon.

En comparant les espèces, on observe que les poissons cartilagineux : raies, roussettes, donnent des huiles à pouvoir antirachitique inférieur à celui des huiles de foie de morue (Lecoq, 1932, Asmudson, Allar Dyce et Bielÿ, 1929 ; Brakesby, 1929). L'huile de foie de merlan, étudiée par Fabre, Simonnet et Belloc montre, d'après ces auteurs, un pouvoir antirachitique aussi marqué que l'huile de foie de morue. Les pleuronectidés fournissent des huiles plus riches que les gadidés, mais actuellement, on considère que les huiles les plus riches sont celles des thunnidés.

La teneur en vitamine D de l'huile de foie de thon, peut en effet, atteindre trois millions d'unités internationales pour cent grammes d'huile, ce qui représente un des chiffres maxima jusqu'ici observés.

Nous avons groupé dans les tableaux qui suivent les valeurs des taux de vitamine D rencontrées dans les huiles de corps et de foies de diverses espèces de poissons.

TENEUR EN VITAMINE D DE DIVERSES HUILES DE FOIES DE POISSONS

TABLEAU VII

DESIGNATION DES POISSONS	Vitamine D en U.I. pour 100 gr.	
	Randoin	Drummond et Hilditch
Pleuronectes :		
Carrelet	76.000	76.000
Flétan	150.000	110.000
Gades :		
Eglefin	1.500	10.000
Lieu noir		15.000
Morue	15.000	10.000
Morue grise		8.500 à 100.000
Scombres :		
Maquereau	550.000	
Thon	3.000.000	80.000 à 3.000.000
Orphie	800.000	800.000
Poissons cartilagineux :		
Raie	5.000	5.000
Requin	900	
Poissons divers :		
Taupe		8.500
Tétrodon		100.000
Bar		500.000

TENEUR EN VITAMINE D DE QUELQUES HUILES DE CORPS DE POISSONS ENTIERS

TABLEAU VIII

DESIGNATION DES POISSONS	Teneur en vitamine D en U.I. pour 100 gr.	
	Randoin	Drummond et Hilditch
Espadon, *Xiphias gladius* d'Atlantique.	1.000.000	1.000.000
— du Japon...	450.000	
Lamproie, *Petromyson marinus*.....	5.000	5.000
Saumon, *Salmo salar*	40.000	40.000
Maquereau, *Scomber scombrus*.....		5.000
		à 5.500.000
Hareng, *Clupea harengus*.....		12.500
		à 13.000
Sprat, *Clupea spratus*.....		10.500
Sardine, *Sardina pilchardus*		10.000
— *cerulea*.....		10.000

VALEUR RELATIVE DE DIVERSES HUILES DE POISSONS

TABLEAU IX (D'après DRUMMOND ET HILDITCH)

Source de l'échantillon de l'huile	Valeur relative en vitamine D
Foie de tetrodon.....	1.500
Foie de morue.....	100
Foie de baudroie.....	100
Foie de hareng.....	100
Foie de sardine	100
Foie de menhaden.....	75
Foie de requin.....	75
Foie de coal-fish	40
Foie de gade.....	40
Foie de haddock.....	16
Foie de squid.....	6
Caplin.....	3

COMPARAISON DES VALEURS DE VITAMINE D DES HUILES DE DIFFERENTES ORIGINES

TABLEAU X (D'après DRUMMOND et HILDITCH)

Origine	DESCRIPTION	Unités D.
Terre-Neuve..	Eté 1928. Nourries de caplin	200
—	— squid	200
—	— —	330
—	Hiver 1929.	500
—	Eté 1929 *caplin*	200
—	—	140
—	—	140
—	—	330
—	—	200
Ecosse et Mer du Nord.	Moray Firth, avril 1928	100
—	— —	100
—	— —	80
—	— février 1929	80
—	— —	100
—	— mars 1929.	80
—	— avril 1929	100
—	— —	200
—	Scarborough, juin 1929	100
Islande	Mars 1929.	200
—	Mai 1929.	500
Norvégienne..	Lofoten, février 1928	200
—	— février 1927	200
—	— février 1928	100
—	— 1928	100
—	— —	100
—	Aalesund 1927.	200
—	Lofoten, février 1929	140
—	— mars 1929	100
—	— —	200

Nous voyons immédiatement que l'écart le plus considérable est montré entre les valeurs de 500 et de 80 unités, soit une variation d'environ six fois. Mais le chiffre de 500 est exceptionnel, et ne se rencontre pas deux fois sur trente échantillons.

Origine et stockage de la vitamine D.

Comme pour la vitamine A, il est difficile de connaître l'origine et la nature de la vitamine D dans les huiles de poissons. Le phytoplankton, et le zooplankton en sont certainement les pourvoyeurs.

Les copépodes desséchés, ont, en effet, d'après Copping (100), une action préventive contre le rachitisme. Pour certaines espèces, la morue, par exemple, l'alimentation permet d'expliquer la teneur en vitamine D du foie des poissons. Les crustacés, tels que *Pseudocalamus elongatus*, contiennent suffisamment de vitamine D pour permettre à la morue de constituer ses réserves hépatiques, mais cette source ne saurait expliquer les réserves 100 fois et 1.000 fois plus élevées en vitamine D de certaines espèces de poissons.

Ces différences considérables ont amené à penser que certains poissons avaient la faculté de synthétiser la vitamine D.

Nous avons vu, d'après les travaux de Rygh, de Dols et de Brockmann (101), que c'est la vitamine D3 qui se trouve à l'état naturel dans les huiles de poissons, mais les expériences ayant révélé qu'à nombre égal « d'unités rat », les différentes huiles de poissons, telles que les huiles de flétan ou de morue, n'ont pas le même pouvoir calcifiant pour le poulet, Bills (102), a été amené à conclure que « puisqu'il est difficile d'attribuer à chaque espèce de poisson une forme de vitamine D, il est préférable de penser que chaque espèce de poisson contient au moins deux variétés de vitamines, les proportions de chacune variant avec chaque espèce. »

A considérer les nombreuses variétés de vitamines D préparées *in vitro*, il est naturel de supposer également la présence dans les huiles de foie de poissons, de plusieurs vitamines D à des concentrations variables.

On peut, en tous cas, à la lumière des connaissances actuelles, admettre que les vitamines D se forment spontanément *in vivo*, comme elles le font *in vitro*, par action des radiations de courte longueur d'onde de la lumière solaire sur les stérols animaux et végétaux.

LA VITAMINE F

Les huiles de muscles de poissons ont été moins analysées que les huiles de foies, mais les analyses effectuées révèlent que, comme ces dernières, elles diffèrent de celles des animaux terrestres et des végétaux par la présence d'acides gras en C^{20} et C^{22} ; elles sont riches en produits non saturés ayant 4, 5 ou 6 chaînons éthyléniques. Chacun de ces chaînons correspond à l'existence d'une double liaison sur laquelle on peut fixer un atome d'iode (indice d'iode). Ces doubles liaisons représentent la facilité d'oxydation du produit.

Ces acides non saturés sont d'une analyse extrêmement délicate, et les indices habituellement employés (indice de saponification, indice d'iode, indice de brome), ne renseignent que sur les résultantes du mélange de tous les acides gras présents dans l'huile examinée. Pour y parvenir, il faut employer des méthodes de séparation basées en particulier sur la distillation sous pression réduite, et à température bien définie.

Ce sont donc ces glycérides contenant 20 à 22 atomes de carbone, et présentant 4 à 5 doubles liaisons, qui caractérisent les huiles d'animaux marins.

D'après André, c'est la méthode des dérivés bromés cristallisés, telle que l'avait décrite Hazura, qui amena, quelques années plus tard, la découverte de ce nouveau groupe d'acides encore plus fortement non saturés que l'acide linolénique.

Leur existence fut signalée, pour la première fois en 1895, par le chimiste norvégien Heyerdabl ([103]) dans l'huile de foie de morue. En étudiant les dérivés bromés cristallisés qu'il avait obtenus en bromant les acides gras liquides de cette huile, Heyerdabl constata que leur teneur en brome correspondait à la formule $C^{17}H^{26}Br^{8}O^{2}$, et il conclut à l'existence d'un acide $C^{17}H^{26}O^{2}$ qu'il appela acide thérapique pour exprimer l'opinion que cet acide joue le plus grand rôle dans l'action thérapeutique de l'huile de foie de morue. Son existence a été confirmée en 1911, par deux chimistes allemands, Heiduschka et Rheinberger ([104]). En 1899, un autre chimiste norvégien, Bull ([105]) a retiré, de l'huile de hareng, un second acide fortement non saturé dont la formule était $C^{20}H^{32}O^{2}$ ou $C^{20}H^{30}O^{2}$. Cet acide que l'on a appelé ensuite acide arachidonique semble identique à celui que le physiologiste anglais Hartley ([106]) a retiré de la graisse du foie de l'homme, en 1909.

Enfin, le chimiste japonais Tsujimoto (107), a retiré en 1906, de l'huile de sardine du Japon, *Clupanodon melanostica*, un acide possédant cinq liaisons éthyléniques, l'acide clupanodonique, de formule $C^{22}H^{34}O^2$. De 1906 à 1914, la formule adoptée pour ce composé, était $C^{18}H^{28}O^2$, et ce n'est qu'après avoir établi qu'il fournit à l'hydrogénation de l'acide béhénique, et non de l'acide stéarique que l'on fut fixé sur sa formule véritable.

Plus tard, Guha, Hilditch et Lovern ont déterminé la présence d'un acide $C^{16}H^{30}O^2$ appelé zoomarinique, se trouvant à la quantité de 6% dans l'huile de foie de morue. Puis l'acide oléique a également été détecté dans une forte proportion, 18 à 20%.

En saponifiant la portion des acides gras qui distille entre 223° et 225°, Bull a mis en évidence un acide particulier, $C^{26}H^{38}O^2$, qu'il a appelé l'acide gadoléique. Il existe dans la proportion d'environ 12% dans l'huile de foie de morue. Enfin, ce même chimiste a trouvé 1 et 2 % d'un acide $C^{22}H^{42}O^2$, acide érucique, qui se rencontre encore dans le règne végétal (huile de colza et de moutarde).

Les acides détectés par Bull sont faiblement non saturés, puisqu'ils ne présentent qu'une seule liaison éthylénique. Mais, à côté d'eux, existent des acides très fortement non saturés que l'on rencontre presque exclusivement dans les huiles de poissons, tels que l'acide clupanodonique de Tsujimoto.

Voici, d'après Brocklesby et Dernstedt, la composition en acides gras saturés et non saturés, de quelques huiles de foie et de corps de poissons de diverses espèces.

TABLEAU XI

Composition	Huiles de corps		Huiles de foies		
	Sardine japonaise	Alose	Morue de Terre-Neuve	Morue de Norvège	Squale
Indice d'iode.	130-187	139-173	130-150	130-150	120-150
Acides saturés					
Myristique ..	6	6	6	5	6
Palmitique...	10	16	8,5	6,5	10,5
Stéarique ...	2	1,5	0,5	traces	3
Acides non saturés :					
Oléiques	14				
Linoléique...	10	30	29	31	20,5
Linolénique..	traces				
Acides en :					
C20 à 4 liaisons.	26	19	26	30,5	29
C22 à 5 liaisons.	19	12	10	10,5	22
C24 à 6 liaisons et plus	—	—	—	—	6

POURCENTAGE DES ETHERS GLYCERIQUES D'ACIDES GRAS D'HUILES DE GADES OU DE CLUPES

TABLEAU XII (D'après DUCHESNAY)

Glycérides d'acides gras saturés	Constitution moléculaire	Pourcentage
Acide myristique ..	C14 H28 O2	2 à 6%
palmitique ..	C16 H32 O2	6 à 13%
stéarique. ...	C18 H36 O2	traces après réfrigération (avant : 5-25%)
Glycérides d'acides gras non saturés	**Une seule liaison éthylénique**	
Acide zoomarinique		6%
oléique.....	C18 H34 O2	18 à 20%
gadoléique ..	C20 H38 O2	12%
érucique	C22 H42 O2	1 à 2%
Glycérides d'acides gras très peu saturés	**4 à 5 liaisons éthyléniques**	
Acide thérapique ..	C18 H28 O2	
arachidonique	C20 H32 O2	
clupanodonique	C22 H34 O2	

PROPORTIONS RELATIVES DES ACIDES SATURES ET NON SATURES DANS LES HUILES DE FOIE DE MORUE ET D'AUTRES POISSONS

TABLEAU XIII (D'après DRUMMOND et HILDITCH)

HUILE	ESPECE	ACIDES SATURES			ACIDES NON SATURES				
		C^{14}	C^{16}	C^{18}	C^{14}	C^{16}	C^{18}	C^{20}	C^{22}
GADIDÉS									
Huile de foie de morue (Terre-Neuve)	Gadus morrhua.	6,0	8,5	0,5	traces	20,0	29,0	26,0	10,0
Huile de foie de morue (Écosse)	— —	3,5	10	0	0,5	15,5	25,0	31,5	14,0
Huile de foie de morue (Norvège)	— —	5,0	6	0,5	0,5	16,0	31,0	30,5	10,5
Huile de foie de morue charbonnière (1)	— virens ..	6,5	13	0,5	—	14,5	31,0	24,5	10,0
— (2)	— —	6,0	12	traces	traces	9,5	29,5	26,5	16,5
Foie de merlu (1)	Merluccius, merluccius	7,0	13	traces	traces	17,0	18,0	31,0	14,0
— (2)	—	4,5	12	0,5	—	12,0	27,0	30,0	14,0
— (3)	—	5,5	11	0,5	—	8,0	34,0	25,0	16,0
Foie de lingue	Molva molva ..	5,0	13	1,0	traces	13,0	32,5	24,0	11,5
CLUPÉIDÉS									
Sardine japonaise (poisson entier.....	Clupanodon melanostica	6,0	10	2,0	—	13,0	24,0	26,0	19,0
Alose (poisson entier).....	Alosa vulgaris.	6,0	16	1,5	—	15,5	30,0	19,0	12,0

Origine et stockage des acides gras non saturés dans les huiles.

Il ne semble pas que ces corps gras soient le résultat d'un métabolisme effectué par l'organisme des poissons.

Il y a, en effet, identité entre la structure des graisses des poissons de mer, et de celles du plankton océanique des crustacés. D'après COLLIN, DRUMMOND et HILDITCH ([108]) d'une part, et LOVERN ([109]) d'autre part, il y aurait une ressemblance parfaite entre les acides gras des huiles du zooplankton et ceux des huiles de foie de morue.

Ces acides gras se déposeraient dans les poissons sans subir de modifications.

Dosage des acides gras dans les huiles de poissons.

Le dosage de ces acides gras totaux dans les huiles de poissons se fait par l'évaluation des doubles liaisons, soit en déterminant leur indice d'iode, soit en déterminant leur indice de brome.

Nous nous bornerons à indiquer rapidement le principe de détermination de l'indice d'iode, en rappelant les modifications et perfectionnements apportés par les auteurs des différentes méthodes.

Indice d'iode. — On entend par indice d'iode, la quantité d'halogène, calculée en grammes d'iode, absorbée par 100 grammes du corps gras, dans des conditions déterminées (durée de contact, nature du dissolvant, excès de ce dernier, etc...).

L'iode n'agit que très faiblement sur les corps gras, à la température ordinaire ; sous l'influence de la chaleur, son action est très irrégulière, et l'on n'a pas de réactions bien nettes.

Par contre, d'après HUBL, une solution alcoolique d'iode, en présence de bichlorure de mercure, agit quantitativement à la température ordinaire, sur les acides gras non saturés et leurs glycérides. La réaction s'effectue sous l'influence du chlorure d'iode qui, d'après EPHRAIM et WIJS se forme par la réaction suivante :

$$HgCl^2 + 2I = HgI^2 + 2\,ICl$$

On obtient des absorptions complètes d'iode pour les huiles siccatives ou non siccatives, en 18 à 24 heures de contact, avec un excès de 50% de la solution d'iode de HUBL ou de WALLER, alors que deux heures de contact suffisent avec un excès de 75%.

Si l'excès d'iode est insuffisant, les résultats sont trop faibles avec plusieurs huiles siccatives et demi-siccatives.

1° *Méthode de* V. HUBL *et* WALLER. — Dans cette méthode, les huiles limpides peuvent être employées directement ; les échantillons dont les impuretés ne sont pas constituées par des matières grasses étrangères, doivent en être dépouillés par filtration.

On pèse une quantité déterminée de corps gras (comprise entre 0 gr. 10 et 1 gramme selon le corps gras considéré). On dissout ce corps gras liquide dans une quantité déterminée de chloroforme pur. On ajoute une quantité fixée de solution de HUBL, dont la composition est la suivante :

Solution I :	Iode.	25 gr.
	Alcool à 95°.	500 cm³
Solution II :	Bichlorure de mercure.	30 gr.
	Alcool à 95°.	500 cm³

La solution de HUBL s'effectue en prélevant des volumes égaux des deux solutions.

D'après WALLER, il est préférable d'ajouter 50 cm³ d'acide chlorhydrique qui assure une meilleure conservation de la solution.

Après l'addition de la solution d'iode, on agite vigoureusement, et on abandonne au repos, pendant 24 heures, dans un endroit à température normale, et à l'abri de la lumière solaire directe.

A côté de cet essai, on fait un essai témoin avec une même quantité de solution de HUBL et avec la même quantité de chloroforme.

Au bout de 24 heures, on titre l'iode libre dans les deux essais, après addition d'une quantité déterminée d'une solution d'iodure de potassium à 10%, au moyen d'une solution d'hyposulfite de sodium de titre connu.

La différence des teneurs ainsi obtenue donne la quantité d'iode absorbée par la prise d'essai. En rapportant à 100 grammes, on a l'indice d'iode de l'huile analysée.

2° *Méthode de* Wijs. — Un inconvénient de la détermination de l'indice d'iode par la méthode de Hubl est la longueur de la durée de l'opération. Le procédé de Wijs est, au contraire, très rapide. La solution de Hubl est remplacée par une solution de monochlorure d'iode dans l'acide acétique cristallisable, et le corps gras est mis en solution dans du tétrachlorure de carbone, ne contenant aucune trace de matière oxydable, au lieu du chloroforme, le chloroforme du commerce contenant souvent de l'alcool.

Le mode opératoire diffère de celui de Hubl, seulement par le temps nécessaire à la réaction. Pour les huiles et les graisses dont l'indice d'iode est inférieur à 100, il suffit d'une demi-heure de contact pour terminer la réaction ; pour les huiles demi-siccatives, il est nécessaire d'attendre une demi-heure à une heure, et une heure à deux heures pour les huiles siccatives.

Le procédé de Wijs donne, d'après son auteur, et d'après les nombreux chercheurs qui l'ont utilisé, des résultats qui, en ce qui concerne les acides gras, concordent avec la théorie.

3° *Méthode de* Ephraim et Hanus. — Ephraim a modifié les techniques précédentes en employant une solution de monochlorure d'iode dans l'alcool. Les indices d'iode trouvés avec cette solution concordent bien avec ceux que l'on obtient d'après Hubl, mais elle présente l'inconvénient d'être très instable.

Hanus, de son côté, a préconisé l'emploi de monobromure d'iode, dans l'acide acétique cristallisable, en raison de la plus grande facilité que l'on a pour l'obtenir pur. Le mode opératoire est le même que celui de Wijs.

Les avis sont partagés sur la valeur pratique des différents procédés ; les avantages qu'ils ont les uns par rapport aux autres ne paraissent pas avoir une importance considérable.

La détermination de l'indice de brome était préconisée autrefois par Mc Iliney ([110]), par Cailletet et Telle qui en établirent la technique, mais la détermination de cet indice est actuellement, de préférence, remplacée par celle de l'indice d'iode, et il ne nous paraît pas utile d'en préciser les détails.

D'autre part, des observations faites en 1933, par P. Lévy (111) sur les indices d'halogènes des huiles d'Aleurites (dites de bois de Chine), ont amené cet auteur à préciser une technique nouvelle pour la détermination de l'indice d'iode par bromométrie.

Cet auteur a constaté que les méthodes de Hubl, Wijs et Hanus, employées pour la mesure de l'indice d'iode, donnent avec les huiles d'aleurites des résultats anormaux.

En effet, la saturation des doubles liaisons de l'acide élaïostéarique par le réactif de Wijs n'est complète qu'au bout de sept jours (Boeseken et Mme Ravenswaay (112). D'autre part, François et Bouillat ont indiqué qu'il est impossible, par cette méthode, de trouver des résultats constants. Ces faits ont été à nouveau confirmés par les expériences de Lévy, qui a, en outre, signalé l'impossibilité de faireune mesure exacte de l'indice d'halogène, même en apportant quelques modifications à la technique habituelle (en opérant au bain-marie, sur une solution d'huile dans le tétrachlorure de carbone).

A la suite des résultats obtenus par Kaufmann (113), qui a préconisé l'emploi du brome, et de Toms (114) qui, le premier, eut l'idée de le faire agir sous forme de vapeurs sur des pellicules d'huile et a obtenu des résultats très satisfaisants, Lévy a entrepris, à son tour, une série d'essais au cours desquels il a pu obtenir une très grande précision dans les résultats qui sont constants, et qui correspondent à l'indice d'iode théorique, en modifiant légèrement la technique primitive de Toms (emploi d'une plus grande quantité d'huile, étalée en couches quatre à vingt fois plus minces).

Cette nouvelle technique, qui peut être appliquée à des huiles de diverses origines, apparaît comme une méthode précise et fidèle pour l'analyse des corps gras, et il nous semble intéressant d'en schématiser ici le mode opératoire.

Une quantité d'huile, comprise entre 0 gr. 05 et 0 gr. 30, est étendue en couche mince de 7 × 7 cm. sur une plaque de verre. Elle est placée pendant deux heures dans une boîte de Pétri où se trouve une coupelle contenant VIII à X gouttes de brome. Le produit obtenu est chauffé ensuite à l'étuve à 50°-60°, jusqu'à poids constant pour chasser le brome absorbé physiquement. L'augmentation de poids pour cent représente l'indice de brome. En multipliant ce nombre par 127/80, on obtient l'indice d'iode bromométrique.

Les essais effectués ont montré que les résultats sont indépendants de la quantité d'huile mise en œuvre, et que la fixation de brome ne se fait pas avec substitution.

A la suite de ses recherches, Lévy conclut que la mesure de l'absorption du brome permet, à l'encontre des méthodes actuellement utilisées, de déterminer l'indice d'halogène vrai des huiles d'Aleurites. Cette mesure ne présente pas seulement un intérêt théorique, car elle peut être généralisée pour toutes les huiles, et elle permet, par une méthode précise et simple, de fixer une constante chimique complétant les différentes constantes physiques de ces huiles, et de connaître d'une manière certaine le nombre de chaînons éthyléniques présents dans l'échantillon.

Action physiologique des acides gras non saturés.

On avait attribué aux acides gras l'action thérapeutique si complexe de l'huile de foie de morue. Nous avons, en effet, déjà signalé que c'est cè fait qui a amené Heyerdabl à appeler l'acide gras qu'il avait caractérisé « acide thérapique », en raison de son action thérapeutique dans l'huile de foie de morue.

Plus tard, Lôhr et Unger (115) d'une part, Chevallier et Escarras d'autre part, observèrent une action certaine des acides gras non saturés sur la régénération des tissus, et la cicatrisation des plaies.

Mais des faits nouveaux viennent de donner une place de premier plan aux acides gras non saturés.

Un grand nombre d'études récentes ont, en effet, mis en évidence le rôle important des acides gras non saturés dans l'alimentation.

Des essais entrepris sur des animaux, des rats en particulier, ont permis d'observer que des régimes privés de certaines matières grasses provoquaient chez ces animaux des troubles divers, et que l'addition à ces régimes de très faibles quantités d'acides gras non saturés amenait la disparition de ces troubles. Toutefois, il s'est révélé que les pouvoirs curatifs des différents acides gras non saturés ont des valeurs très variables ; et les auteurs ont cherché à déterminer si la guérison de ces troubles caractéristiques est le fait d'un seul facteur, ou si, au contraire, plusieurs sont doués de cette action curative.

Ce sont surtout les recherches de G. et M. Burr ([116]) et d'Evans ([117]), qui ont mis en évidence les troubles produits par la suppression totale des corps gras dans l'alimentation du rat, en dehors de toute carence en vitamines liposolubles A, D et E.

Ils ont vu ainsi apparaître une affection caractérisée par un arrêt de croissance, une perte de poids, des lésions cutanées et rénales, enfin des troubles de l'ovulation.

Puis récemment, Hume, Nunn et leurs collaborateurs ([118]) ont reproduit les expériences de Burr, et ont poursuivi un essai biologique des différents acides gras provenant de graisses variées. Leurs recherches les ont amenés à penser que la carence en acide linoléique joue un rôle primordial dans les troubles observés, et que certaines classes d'acides gras non saturés sont indispensables pour assurer la croissance normale et la survie des animaux mis en expérience.

Dans la maladie expérimentale observée par G. et M. Burr, les auteurs avaient constaté un aspect écaillé au niveau de la queue, celle-ci était enflammée, couverte de pellicules ; des plaies apparaissaient souvent, ainsi que de la sécheresse de la peau, avec perte des poils. Il se produit en même temps un arrêt de croissance, des lésions rénales et des troubles de la reproduction.

Les auteurs constatent que les troubles disparaissent, par addition au régime de quelques gouttes d'huile de lard, ou d'arachide, ou même X gouttes par jour d'acide linoléique, mais que l'huile de foie de morue n'a qu'une faible action sur la courbe de poids, et n'améliore pas les lésions cutanées et rénales.

La question s'est alors posée de savoir quels sont donc ces acides gras, contenus dans le lard et dans l'huile d'arachide, dont la carence est à l'origine des lésions vraiment typiques et constantes décrites par Burr.

Après avoir éliminé toutes les causes qui auraient pour origine une carence en vitamine A, D, PP, ou B6, Burr arrive à conclure que c'est l'acide linoléique, utilisé sous forme de linoléate de méthyle, qui semble avoir l'effet curatif maximum.

Cet acide, à 18 atomes de carbone, contient deux doubles liaisons, et sa formule $C^{18}H^{32}O^2$, correspond à la structure :

$$CH^3 — (CH^2)^4 — CH = CH — CH = CH — (CH^2)^7 — COOH$$

L'acide linolénique, plus désaturé encore, puisqu'il possède trois doubles liaisons, semble avoir, lui aussi, une action curative. Mais cette action serait, d'après Hume, nettement inférieure à celle de l'acide linoléique. L'action de l'acide arachidonique, $C^{20}H^{32}O^2$, à quatre doubles liaisons, a été discutée. D'après Burr, cet acide serait à peu près inefficace, cependant que Turpeneim ([119]) lui aurait trouvé, au contraire, une nette action curative.

L'activité de ces acides gras ne semblerait donc pas liée au degré de désaturation des acides.

L'activité dépend-elle donc de la structure des acides gras ? C'est l'avis de William et Anderson ([120]), qui pensent que l'organisme serait incapable de faire la synthèse de certains acides, en raison de la position particulière des liaisons non saturées de la chaîne.

Les chercheurs ont pensé, à la suite de ces observations, que l'acide linoléique, et quelques acides gras voisins, possèdent les caractères d'un facteur alimentaire indispensable, au moins chez le rat.

C'est ce qui a amené certains vulgarisateurs à créer, pour cet acide gras, le terme de « vitamine F », et à préciser même une unité de vitamine.

Seul le rat ayant été utilisé dans ces expériences, Justin-Besançon et Claude Laroche ([121]), se demandent si l'acide linoléique possède les caractères de « facteur alimentaire indispensable » pour d'autres espèces, en particulier pour l'homme.

Plusieurs auteurs ont cherché à déterminer le rôle métabolique de l'acide linoléique. Il semblerait que ce soit une substance dont l'organisme ne peut faire la synthèse, et qui possède un rôle primordial dans le métabolisme des graisses.

L'examen de tous ces résultats nous apporte de nombreux éléments, parmi lesquels certains peuvent paraître contradictoires.

Dans les expériences de Burr, en effet, on ne pouvait observer aucune amélioration par addition au régime d'huile de foie de morue. D'autre part, d'après Turpeneim, l'acide arachidonique serait très efficace, ainsi que, de l'avis de tous les auteurs, l'acide linoléique. Or, ces deux acides existent dans l'huile de foie de morue, dans les proportions de 25 à 30% (d'après Brocklesby et Denstedt), ce qui serait en contradiction avec le fait que l'huile de foie de morue resterait inefficace.

Justin-Besançon et Claude Laroche ont signalé que l'administration d'acides gras non saturés, en thérapeutique, n'a amené que des résultats discutables, dont on ne peut encore tirer des conclusions définitives.

De tous ces faits concernant les acides gras non saturés, il en est un qui semble pourtant devoir être retenu ; c'est leur action efficace, plusieurs fois observée dans la cicatrisation des plaies.

Nous avons déjà mentionné les observations de Chevallier et Escarras concernant cette action caractéristique.

Les recherches de ces auteurs, qui avaient été entreprises dans le but de déterminer si la vitamine A peut agir sur une plaie par un processus local, les avait amenés à se demander, comme nous l'avons déjà signalé, si le processus de cicatrisation observé était bien dû à la vitamine A, ou s'il était sous la dépendance de l'huile qui servait à effectuer les solutions de vitamine. En effet, en présence de solutions huileuses, en dehors des modifications de la vitesse de cicatrisation, on assiste à une évolution particulière de la plaie. D'abord, la production de l'exsudat est profondément troublée. Il y a en premier lieu augmentation de la surface de la plaie, puis diminution extrêmement rapide. Cet éloignement des bords qui s'établit en place de la contraction habituelle a été notée dans tous les essais. Des expériences effectuées en remplaçant la solution huileuse de vitamine par de l'huile pure ont permis d'observer les mêmes phénomènes. Des essais similaires servant de contre-épreuves, avec des corps oxydants ou des corps réducteurs, ont permis à Chevallier et Escarras de conclure que les phénomènes qu'ils avaient constatés « étaient dus à la présence de propriétés réductrices qui sont communes à la vitamine A et aux acides gras non saturés ».

Ces faits apportent une explication scientifique à des observations empiriques déjà très souvent signalées.

Cette action sur la cicatrisation des plaies se manifeste d'une façon caractéristique avec les huiles de foie de poissons. Dans l'extrême nord, en effet, celles-ci furent employées de tous temps pour maints traitements locaux. Un mémoire de Caron Duvillars, les cliniques d'Antoine Petit, mentionnent déjà l'emploi de ces huiles dans le traitement des affections de la cornée.

Pendant longtemps, les cérats et les emplâtres à l'huile de foie de morue furent appliqués par les dermatologistes.

Des résultats très concluants furent obtenus par Löhr, Steel, Balachowski, Dziembowski, Tzanck et Néret dans les brûlures et les ulcères. Ces résultats sont les suivants : les tissus nécrosés se séparent des tissus sains, une sécrétion abondante s'établit en même temps que cette démarcation ; la douleur est calmée et l'envahissement microbien est arrêté ; le processus de cicatrisation, nettement accéléré, aboutit à la formation d'une cicatrice souple.

Les pommades à l'huile de foie de poissons agissent mieux que les solutions huileuses contenant exclusivement les vitamines A et D. Celles-ci ont évidemment une large part dans le processus de régénération des tissus. La vitamine D exerce une activation générale (Löhr, Vergara, Levaditi, Rinne). Elle accélère la cicatrisation de la même manière que les rayons ultra-violets. La vitamine A est essentiellement épithélisante, mais il semble que les acides gras non saturés ont un rôle capital dans cette cicatrisation.

Jacques Abeille, dans sa thèse, appuyée d'une importante bibliographie ([122]), et consacrée aux « Pansements biologiques », qualifie l'huile de foie de morue d' « *accélérateur de la mitose cellulaire* » et conclut :

« Les pansements à l'huile de foie de morue constituent une « vieille thérapeutique, qui connaît un renouveau grâce à « l'introduction dans l'arsenal médicamenteux de pâtes à « l'huile de foie de morue et de flétan, désodorisées, rendant « aisée l'application de la méthode.

« Il s'agit de pansements biologiques, très supérieurs aux « pansements chimiques, activant et régularisant la mitose « cellulaire, ceci étant dû à deux facteurs : les composants « chimiques de l'huile de foie de morue : iode, lécithines, soufre, « et surtout, phosphore ; la teneur en vitamines A et D.

« Ces différents éléments ont un pouvoir cicatrisant et anti- « infectieux très net.

« Les indications majeures de la méthode sont les plaies, « les brûlures et les ulcères. A côté d'elles doivent figurer : les « dermatoses prurigineuses et croûteuses, les cavités osseuses « (ostéomyélites, mastoïdites), les rhinites atrophiques et l'ozène, « les gingivites, les métrites, vaginites et ulcérations du col,

« les fissures anales, les exulcérations péri-anales, les fistules.

« Les applications de pansements à l'huile de foie de morue « calment la douleur (pouvoir analgésiant), enrayent l'infection « secondaire (pouvoir antimicrobien), entraînent une cicatri- « sation rapide (pouvoir cytophylactique). La cicatrice obtenue « est souple et de bonne qualité. »

Ces faits, aussi concluants, quand il s'agit de l'effet trophique, local, que lorsqu'il s'agit de l'effet sur l'économie générale, nous confirment dans notre opinion : dans les huiles de poissons, chaque élément a une action très nette, mais les huiles totales représentent des complexes vivants, polyvalents, équilibrés ; les expériences récentes viennent justifier la réputation bien méritée des huiles de poissons, aussi bien dans leur emploi classique par voie digestive qu'en applications locales.

CHAPITRE IV

CLASSIFICATION DES ESPÈCES DE POISSONS RICHES EN VITAMINES A ET D

Dans ce chapitre, nous allons présenter, dans leur classification zoologique habituelle, les espèces dont nous nous proposons l'étude ; puis nous envisagerons, plus en détail, leur habitat, les pêches, les tonnages, et enfin leur teneur en vitamines, ce qui nous permettra de nous rendre compte si nous pouvons les utiliser dans un but pharmaceutique.

CLASSIFICATION

Les poissons, vertébrés aquatiques caractérisés par des nageoires et une respiration branchiale, sont divisés en quatre sous-classes :

— *les Cyclostomes,*
— les *Elasmobranches,*
— les *Téléostomes,*
— les *Dipneustes.*

Les Cyolostomes

C'est un petit groupe d'animaux ayant une existence semi-parasite.

Le type en est le genre lamproie *(Petromyzon marinus)*. C'est un animal allongé et cylindrique ressemblant à l'anguille avec laquelle il ne faut pas le confondre.

La peau est nue ; le squelette est entièrement cartilagineux. La bouche, ronde et sans aucune trace de machoires, forme une ventouse garnie de denticules cornés ; grâce à quoi l'animal s'attache à un autre poisson pour en sucer le sang.

A l'inverse des autres vertébrés, l'organe olfactif est impair. Les sept orifices branchiaires sont en forme de pores arrondis et disposés de chaque côté du cou.

La larve de la lamproie, connue sous le nom d'Ammocète, est intéressante au point de vue de la biologie générale ; son organisation est si simple, qu'elle rappelle celle de l'Amphioxus.

Les *Cyclostomes* sont divisés en deux ordres :

— les Pétromyzontoïdes,

— les Myxynoïdes.

Nous retiendrons, dans les Pétromyzontoïdes, le genre Lamproie.

Les Élasmobranches

Dans ce groupe, laissant de côté les formes fossiles, nous nous intéresserons aux *Sélaciens*.

Ces animaux ont un squelette complet, mais purement cartilagineux, des nageoires paires de forme simple, la peau couverte d'écailles placoïdes, constituées d'un noyau dermique ossifié, la queue est hétérocerque (à lobe supérieur proéminent et renfermant l'extrémité de la colonne vertébrale), la bouche nettement ventrale et cinq paires au moins de fentes branchiales.

Les deux sous-ordres de Sélaciens vont ici retenir notre attention :

— les Squaloïdes,

— les Batoïdes.

Les Squaloïdes, squales ou requins, bons nageurs, comportent des formes indigènes de petite taille : les Roussettes *(Scyllium)*, les Aiguillats *(Achantias)*, et des individus de taille moyenne et de grande taille, dangereux pour l'homme, comme le requin bleu *(Carcharias glaucus)*. Le plus grand de tous, le Pèlerin (Selache), se voit parfois sur nos côtes.

Les Batoïdes, ou raies comportent des formes aplaties dorso-ventralement, à nageoires pectorales énormes qui contournent le corps ; leur queue, au contraire, est amincie. Les fentes branchiales sont à la face inférieure.

Nous ne retiendrons que les raies comestibles du genre *Raja*.

Les Téléostomes

Dans les Téléostomes, nous trouvons tous les termes de passage entre les poissons cartilagineux et les poissons osseux les plus spécialisés. Leurs fentes branchiales sont toujours couvertes par un opercule. Leurs écailles sont ganoïdes (brillantes et formées d'ivoire) ou cycloïdes (minces et molles).

Les formes inférieures constituent l'ordre des Ganoïdes ; les formes évoluées celui des Téléostéens.

Ganoïdes. — Dans cet ordre, nous ne retiendrons que le sous-ordre des chondrostéens qui nous intéresse par l'esturgeon *(Acipenser sturio)*, poisson anadrome, qui vit dans les mers et les grands fleuves. Le squelette est encore cartilagineux ; mais avec des plaques osseuses dermiques. La queue est hétérocerque.

Téléostéens. — Ces animaux ont la queue homocerque, sauf réduction secondaire. Les écailles, qui peuvent disparaître, sont cycloïdes. Le squelette est ossifié.

Dans la famille des *Clupéidés*, nous retiendrons le hareng, la sardine, l'anchois, le sprat et l'alose.

Dans la famille des *Salmonidés*, nous rencontrons des poissons d'eau douce, comme la truite, et des animaux marins, mais anadromes, comme le saumon.

Plus spécialisés sont les *Anguilidés*, où les formes s'allongent, les membres pairs se réduisent, les écailles disparaissent. Telle est l'anguille d'eau douce, poisson catadrome qui va se reproduire dans les mers ; les congres et murènes, marins et littoraux. Dans une série de cette famille, les nageoires abdominales avancent vers la tête et tendent à se placer au niveau des pectorales, comme dans les mulets, poissons littoraux qui fréquentent les estuaires.

Dans les familles des *Gadidés*, les nageoires abdominales dépassent les pectorales. C'est ici que se placent la morue, le merlan, le colin ou merlu *(Merluccius vulgaris)* et un animal d'eau douce, la lote.

Dans les *Acanthoptérygiens* dont les nageoires ont des rayons épineux et ossifiés, on trouve le bar ou loubine.

Très importantes pour la pêche en mer sont aussi les familles *des Scombridés*, poissons bons nageurs, comme le thon et le maquereau.

Les *Pleuronectidés* (sole, turbot, flétan, etc...), sont aplatis latéralement et reposent sur le fond, ce qui leur a communiqué une asymétrie considérable : l'œil inférieur est passé à la face devenue supérieure qui est seule colorée. Les baudroies ont une gueule énorme qui est devenue dorsale.

Les Dypneustes

Pour très intéressante qu'elle soit au point de vue de l'anatomie comparée (terme de passage vers les Vertébrés aériens, et en particulier vers les Batraciens), cette classe ne compte plus guère à l'heure actuelle, que trois genres d'eau douce sans intérêt pour nous.

Le Thon

Le genre *Thunnus* comporte deux espèces principales : le thon commun, *Thunnus thynnus*, thon à nageoires courtes ou grand albacore, qui habite les eaux de la Méditerranée et de l'Atlantique oriental, les eaux continentales de l'Amérique, aussi bien dans l'Atlantique que dans le Pacifique ; le thon oriental, connu en Australie sous le nom de Bonita, au Japon sous les noms de Maguro et Kuroshibi (thon noir).

Le thon rouge est un coursier marin très rapide, à tête pointue, à queue effilée, à nageoire caudale épanouie en croissant, à lignes arrondies.

Les pédoncules des nageoires implantées dans des dépressions du corps contribuent à effacer tout élément de résistance. La nageoire dorsale molle est jaune rougeâtre, la caudale est brunâtre ; les nageoirettes jaunes sont bordées de noir. Le dos est d'un bleu foncé métallique, les flancs sont grisâtres, le ventre est blanc, argenté. Le thon atteint jusqu'à quatre mètres de long, et pèse jusqu'à 900 kilogrammes.

Les thons sont perpétuellement en chasse, et dévorent harengs, sardines, maquereaux, poulpes.

Le germon rappelle le thon rouge par sa coloration, mais s'en distingue par sa taille généralement plus faible et la longueur de ses nageoires pectorales qui atteignent la seconde dorsale.

Il arrive que l'on pêche parfois exceptionnellement dans l'Océan des thons francs ou thons rouges, près de Saint-Jean-de-Luz, mais le germon est la seule espèce qui soit utilisée

Thon rouge (*Thunnus thynnus*)

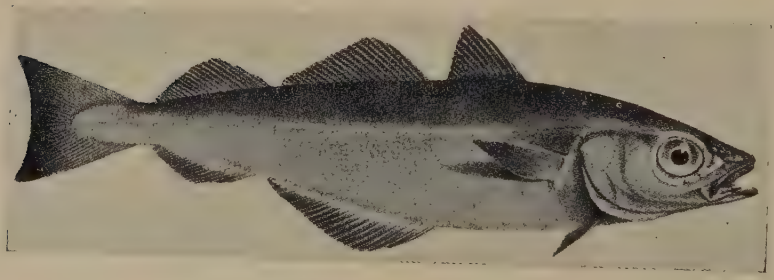
Germon ou Thon blanc (*Thynnus alalonga*)

Bonite ou Thon noir (*Thynnus orientalis*)

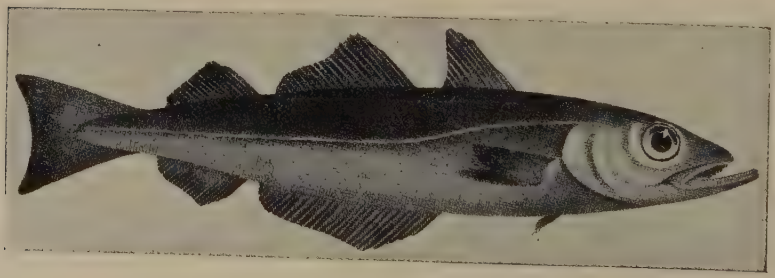
Espadon ou poisson-épée (*Xiphias gladius*)

Morue (*Gadus morrhua*, *Gadus callarias*)

Eglefin ou Anon (*Gadus Æglefinus*)



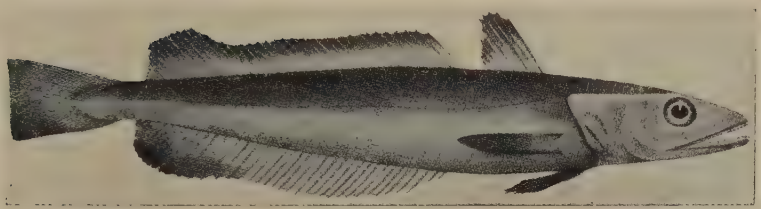
Morue charbonnière, Lieu noir ou Colin *Gadus virens*)



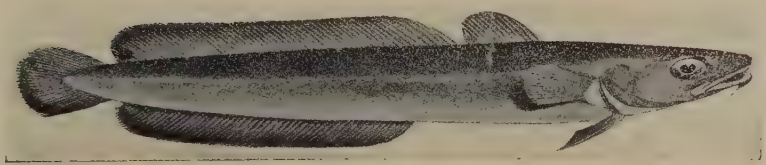
Lieu jaune (*Gadus pollachius*)

(D'après le Catalogue illustré des animaux marins, par Lou

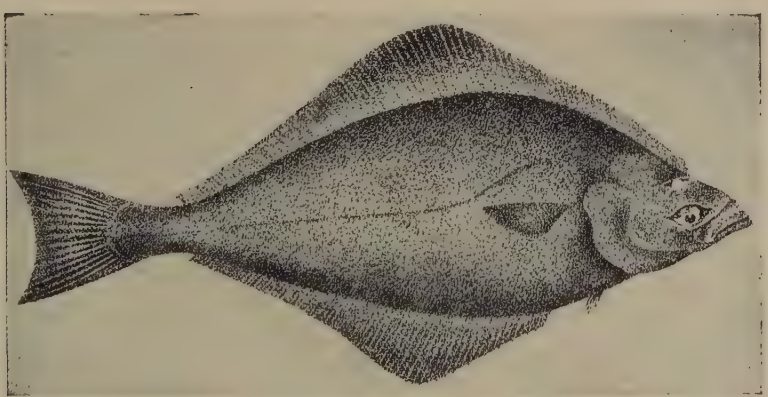
Merlan (*Gadus merlangus*)



Merlu (*Merluccius merluccius*)

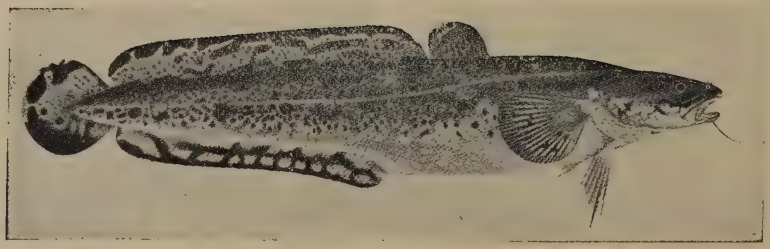


Lingue (*Molva molva*)



Flétan (*Hippoglossus hippoglossus*)

UBIN et Ed. LE DANOIS, Blondel La Rougery, Editeur).



Lote (*Lota vulgaris*)

Milandre ou Chien de mer (*Galeus canis*)

Peau bleue (*Carcharias glaucus*)

Raie bouclée (*Raia clavata*) Raie cendrée (*Raia batis*)

d'une façon vraiment industrielle dans les ports français de l'Atlantique.

La nourriture du germon est très variée ; en effet, c'est un poisson rapide et vorace qui se jette sur les proies les plus diverses, si bien qu'on trouve dans son estomac des spécimens variés de la faune du grand large, poissons comme invertébrés (LEGENDRE, [123]).

Bien qu'il ait été décrit d'après les individus méditerranéens, c'est essentiellement une espèce atlantique que l'on trouve dans le Golfe de Gascogne et sur les côtes de Vendée (A. KREBS. [124]). Le thon est un poisson migrateur, ses migrations étaient déjà connues dans l'antiquité. Actuellement, de nombreux naturalistes, DE BUEN, H. HELDT ([125]), M. SELLA, ont étudié ces mouvements saisonniers, mais leurs observations ne concordent pas toujours. On a cru longtemps à l'habitat océanique, abandonné au printemps pour une traversée de la Méditerranée, devant conduire les thons en Mer Noire pour la reproduction. D'après le professeur ROULE ([126]), les thons ont un habitat restreint, ceux de la Méditerranée ne franchissent pas le détroit de Gibraltar. Le frai a lieu en avril, mai et juin. La migration de dispersion se ferait d'une part dans la Méditerranée orientale, jusqu'à la Mer Noire, d'autre part dans l'Atlantique. De ce côté, les jeunes thons demeurent sténothermes (+ 14°) et sténohalins (35,5 p. 1.000) ; les thons âgés s'aventurent beaucoup plus dans les eaux plus froides, mais de même salinité. C'est ainsi qu'on les rencontre à l'entrée de la Manche à la fin de juin, puis dans les eaux qui baignent l'Irlande et l'Ecosse, enfin, dans les eaux norvégiennes. Certaines années, le voyage des vieux thons se poursuit jusqu'en Islande et vers la côte Mourmane. Ces apparitions ne sont d'ailleurs pas régulières et dépendent de l'amplitude des transgressions vers le nord (LE DANOIS, [127]). Le même mouvement de migration s'effectue chez les thons de l'Atlantique occidental, où les bancs atteignent, en juillet, les côtes de la Nouvelle Ecosse.

La pêche au germon ou thon blanc se pratique à la ligne, à bord de dundees à voiles ou à moteurs, de fin juin à octobre dans l'Atlantique, au large du Golfe de Gascogne, de l'Espagne à l'Irlande. Elle a donné lieu, ces dernières années, à plusieurs monographies intéressantes.

DUCHESNAY nous apporte quelques précisions sur les instruments de pêche utilisés autrefois : « Le libouret et le grand

« couple des Basques ne manquent pas d'ingéniosité. Les lignes « utilisées pour le germon servent aussi à la capture du thon « rouge. L'appât artificiel est composé de crin blanc ou de paille « de maïs. Les pêcheurs basques y ajoutent un galon de laine rouge. « La grande longueur de leur ligne permet de mieux « noyer » « le thon pour s'en rendre maître. En Mer du Nord, on « utilise le harpon ou la ligne. La pêche au filet, elle aussi, « est très ancienne. Les bateaux qui, d'avril au début d'août, « pratiquent la pêche à la « courantille » ou thonnaire flottante, « ramènent chaque saison, du Golfe du Lion, 4.000 à 5.000 « quintaux de thons. Les « madragues », thonnaires ou « tonnara », « sont toujours en usage sur les côtes d'Espagne, de Sardaigne « et de Tunisie. Autrefois, il y en avait près de Marseille. Véri- « tables labyrinthes de filets longs de plusieurs kilomètres, « les « madragues » se terminent par la « chambre de mort », « où les victimes sont sacrifiées. Sur les côtes de Provence et « du Languedoc, la « cerne » ou la « seinche », pièges du même « genre, utilisés en pleine eau permettent de capturer d'un coup « 2.000 à 3.000 pièces. »

Le traitement du germon à bord est simple : dès que le thon est pêché, on le tue au plus vite ; il est vidé immédiatement, et suspendu à des chevalets. Les moyens de conservation sont, en général, nuls. Le poisson s'abîme souvent, surtout par temps d'orage ; il se décompose, et les pêcheurs sont parfois obligés de le rejeter à la mer. Il existe un moyen de rapporter du poisson frais, grâce aux chambres froides et les marins qui en ont sur leurs bateaux en sont enchantés. Mais pour changer les habitudes d'une masse, il faut du temps, et surtout, dans la période qui a précédé la guerre, les pêcheurs craignaient la surproduction.

De nombreuses analyses ont révélé la présence de vitamines dans l'huile de foie de thon.

La présence de vitamine A a été signalée, en 1933, par Toomiyama dans l'huile de foie de thon japonais *(Thunnus orientalis)* ; en 1934, par Lovern dans le thon rouge *(Thunnus thynnus)* ; en 1937, par Davies et Field ([128]), dans le thon d'Australie. La même année, Ageno et Inchiostri ([129]), mettent en évidence une provitamine A dans l'huile de thon rouge entier.

D'autre part, dès 1930, la vitamine D est trouvée dans l'huile de foie de thon rouge par Signe, Sigval, Schmidt et

Nielsen. En 1934, Trusdall et Culbertson trouvent de la vitamine D dans le foie de *Necthunnus macropterus*. La même année, Dainer, von Verder et Moll reconnaissent à la vitamine D du foie de thon les mêmes propriétés que celles de l'huile de foie de morue.

En 1936, à partir du foie de thon, Brockmann a obtenu une vitamine D cristallisée. En 1937, Bills Massengale et Hall, étudiant l'huile de foie de thon de Californie *(Thunnus thynnus)*, enregistrent des variations d'activité vraisemblablement dues à la présence de plusieurs formes de vitamine D.

En 1938 et en 1939, Brockmann et Busse ([130]) donnent la composition élémentaire de leur vitamine D cristallisée : $C^{27}H^{44}O$ et l'identifient à celle du foie de flétan.

Les Thunnidés apparaissent actuellement comme les meilleures sources de vitamine D. D'après Drummond et Hilditch ([131]), L. Randoin et G. Lunde, le foie de thon contiendrait de 800.000 à 1.500.000 U.I. de vitamine A, et jusqu'à 3.000.000 U.I. de vitamine D pour 100 grammes. En 1938, Dontcheff et Legendre ([132]), étudiant la composition chimique et la valeur alimentaire du thon blanc, montrent que le foie de ce poisson contient 10% de lipides.

En 1941, Legendre et Ch. Lormand apportent d'intéressants renseignements sur le thon blanc ou germon. Ces auteurs ont examiné séparément le foie de l'animal et le mélange de foie et appendices pyloriques. Les résultats de leurs analyses sont rassemblés dans le tableau suivant :

TABLEAU XIV

	FOIE et appendices pyloriques	FOIE SEUL
Teneur en eau %	70.21	68.21
Lipides	7.91	8.54
Indice d'acidité	1	1
Indice de saponification	178	184
Indice d'iode (Codex 1937)	53	57
Vitamine A en U.I par gr.	19.470	24.700

D'autre part, sur quatre germons, LEGENDRE et LORMAND ont pratiqué les mensurations suivantes :

TABLEAU XV

Longueur du poisson en centimètres	Poids du poisson en grammes	Poids du foie en grammes
120	6.200	300
170	11.300	600
290	20.400	1.700
350	20.400	11.000

A l'examen de ces deux tableaux, il apparaît que :

1° Le mélange foie et appendices pyloriques représente environ 3,33% du poids de l'animal, alors que le foie seul ne représente que 1,33%.

2° La teneur en vitamine A du mélange des deux organes est voisine de celle du foie seul (19.470 U.I. pour 24.700 U.I.). Il est donc manifeste qu'il serait avantageux de considérer comme matière première éventuelle la totalité de la région hépatopylorique.

D'autre part, les appendices pyloriques ayant la même couleur que le foie, il serait difficile d'apprendre aux pêcheurs à les bien distinguer.

Considérons le ramassage du mélange des foies et appendices pyloriques de toutes les pêches françaises du thon blanc, soit 10.000 tonnes avant la guerre, d'après LEGENDRE et LORMAND. On disposerait donc annuellement d'environ 300 tonnes d'organes, dont on pourrait extraire 30 tonnes d'huile à une moyenne de 20.000 U.I. par gramme.

Quant au thon rouge méditerranéen, on n'en pêche guère, d'après ces mêmes auteurs, que 600 tonnes par an, quantité négligeable par rapport au thon blanc.

Comme nous venons de le dire, les arrivages annuels dans les ports français approchaient de 10.000 tonnes avant la guerre, grâce à l'accroissement considérable du nombre des thoniers depuis quelques années. Cela vient du fait que les années où

la pêche du thon est favorable correspondent à des périodes désastreuses pour la sardine. Abandonnant la recherche pénible de la sardine, les pêcheurs se tournent vers le thon.

Nous en avons un exemple frappant dans le changement du port de Concarneau qui, en vingt ans, est passé de l'état de port sardinier à l'état de port thonier.

Nous voyons donc là une source intéressante d'huile vitaminée. Mais le ramassage des foies de thon n'était pas organisé rationnellement dans le but d'une exploitation industrielle ; nous avons vu, en effet, que les poissons étaient entièrement vidés tout de suite après leur pêche, seule la chair pouvant servir à l'alimentation, et, à part le foie et l'estomac qui servaient de nourriture à l'équipage, le reste était rejeté à la mer.

Depuis la guerre, des indications ont été données aux armateurs et pêcheurs, afin qu'ils conservent les foies, en vertu d'une loi du 17 septembre 1940. Ils doivent les remettre à leur retour au port, à un organisme de ramassage et de centralisation.

Nous savons qu'un tel organisme fonctionne en particulier à Casablanca, mais les chalutiers étant en général mal équipés pour conserver les foies, ceux-ci sont souvent en état de décomposition avancée lorsqu'ils peuvent être récoltés par cet office, et les huiles obtenues ne peuvent, pour la plus grande part, servir que dans des buts industriels.

Nous apportons quelques chiffres concernant la pêche du thon dans les années qui ont précédé la guerre, qui mettront nettement en évidence la progression des arrivages pendant ces dernières années, en ce qui concerne les ports français.

TABLEAU XVI (D'après KREBS et l'*Annuaire Statistique*)

ANNEES	GERMON	THON ROUGE
1930	109 tonnes	199 tonnes
1931	299 —	212 —
1932	259 —	160 —
1934	9.597 —	2.715 —
1937	8.832 —	1.826 —
1938	9.472 —	2.444 —

Gadidés autres que la morue.

La morue a fait l'objet de trop nombreuses publications pour que nous revenions sur ce sujet. Nous nous bornerons donc à rappeler, qu'à côté de la morue (Gadus morrhua ou Gadus callarias), un certain nombre de représentants de la famille des gadidés sont susceptibles de fournir une huile aussi riche en vitamines que celle de la morue.

L'églefin (*Gadus aeglefinus*), est connu sous le nom d'ânon ou de haddock. Son dos et ses flancs sont gris, le ventre est blanc, la tête violacée. Il porte une ligne latérale noire et une tache noire sur l'épaule. Il mesure de 25 à 80 cm., son poids ne dépasse pas 8 kilos. Comme la morue, il présente trois nageoires dorsales et deux anales et porte un barbillon court à la mandibule.

Il habite des eaux plus chaudes que la morue (— 1° + 12°), et on le pêche sur les côtes de l'Atlantique. Dans la pratique, l'huile de foie d'églefin est souvent mélangée à l'huile de foie de morue, les chalutiers ramenant environ un églefin pour quarante morues.

Le **lieu noir** ou colin, est aussi appelé morue charbonnière (*Gadus virens*). Il ne faut pas le confondre avec le colin vendu sur le marché parisien et qui n'est autre que le merlu, que nous étudierons plus loin. Il présente les mêmes caractères morphologiques que la morue, mais ne porte pas de barbillon. Il mesure 30 cm. à 1 m.

Son dos est gris, noir ou vert foncé. Il porte une ligne latérale droite. On le pêche sur les côtes de Norvège et d'Islande, en même temps que la morue, et plus rarement sur les côtes de Normandie et de Bretagne.

Le **lieu jaune** (*Gadus pollachius*), est de taille plus petite (30 à 60 cm.). Sa mâchoire inférieure est notablement plus longue que la mâchoire supérieure. Il porte une ligne latérale courbe ; son dos est bistré, son ventre cuivré ou argenté.

On le pêche depuis les côtes de Finmark et de l'Islande jusqu'aux côtes de l'Europe occidentale et même en Méditerranée. On le trouve exceptionnellement dans la Baltique.

Le **merlan** (*Gadus merlangius*), petit gadidé de 20 à 40 cm. est, comme le précédent, caractérisé par trois nageoires dorsales et deux anales. Il ne porte pas de barbillon, et la machoire supérieure est plus longue que la mâchoire inférieure.

On le pêche en abondance dans l'Atlantique, de l'Islande et de la Norvège à l'Espagne, ainsi que dans la Méditerranée, la Mer Noire et la Baltique.

Sa chair, très légère, est assez estimée, bien qu'un peu fade. L'huile de son foie, bien que moins riche en vitamines que celle des autres gadidés, est employée dans plusieurs pays.

Le **merlu** ou merluche (*Merluccius merluccius*), est un gadidé d'un type différent des précédents. Son corps est plus allongé, il mesure 30 cm. à 1 m. 25. Il ne porte que deux nageoires dorsales, au lieu de trois, la seconde, très longue, n'étant que la réunion des deux dorsales postérieures des *Gadus*. De même, il ne possède qu'une nageoire anale de même longueur que la dorsale postérieure. Il n'a pas de barbillon, son dos est gris métallique, son ventre blanc ; il porte une ligne latérale noire.

Le merlu est très abondant dans l'Atlantique, de l'Islande à la Norvège, et de Madère à la Méditerranée. On le pêche le long des côtes d'Europe et d'Afrique. C'est lui qu'on trouve sur le marché parisien, sous le nom impropre de colin.

Il constitue actuellement l'élément principal de la pêche du port de La Rochelle, et c'est, avec le thon, la principale source d'huile vitaminée actuellement proposée en remplacement de l'huile de foie de morue.

Le Flétan

Le flétan ou halibut *(Hippoglossus hippoglossus)*, est un grand poisson plat appartenant à la famille des Pleuronectidés.

Il ressemble à une énorme plie. Le corps assez allongé, est un peu arrondi sur le côté des yeux, et plat sur le côté aveugle. Les yeux sont situés sur le côté droit de la tête et sont séparés par un espace plat assez large. La bouche est grande, les mâchoires solides sont armées de dents pointues. La nageoire dorsale s'étend comme une frange continue du bord de la tête, de la hauteur de l'œil gauche, jusqu'auprès de la queue ; elle comporte 100 rayons flexibles. La nageoire anale débute plus en arrière de la tête et n'a que 70 à 80 rayons. La nageoire caudale, bien développée, se fixe sur un pédoncule trapu. Les deux nageoires pectorales sont inégales, les ventrales petites sont situées en arrière de la tête. Chaque côté présente une ligne latérale distincte arquée au-dessus de la nageoire pectorale. Du côté des yeux, la peau est de couleur brun-olive, brun

foncé ou noire ; sur le côté aveugle, elle est blanche, un peu nacrée.

Les flétans mesurent en moyenne 1 m. 50, mais peuvent atteindre 3 m. à 3 m. 50. Leur poids varie de 50 à 350 kgs.

Le flétan est un puissant nageur ; alors que le carrelet demeure attaché au fond, le flétan s'élance en hauteur pour chasser. Très vorace comme la morue, il recherche à peu près les mêmes proies. Les gros se tiennent à 300-400 mètres de profondeur ; en général, les sujets moyens préfèrent les bancs de profondeur modérée, peu éloignés de la côte, et les fonds rocheux. Le flétan, comme beaucoup de poissons plats, change de teinte suivant les fonds.

Dans l'Atlantique oriental, la reproduction s'effectue de mai à juin.

Le flétan commun est largement répandu dans l'Atlantique Nord. En France, il est peu connu, et n'est pas classé parmi les poissons primés. Autrefois, c'était le « workhouse turbot », turbot des pauvres, en Angleterre. Il est maintenant plus apprécié, en particulier le petit flétan ou « Chicken halibut ».

On capture également des flétans dans la mer de Barentz, sur le banc de Terre-Neuve, sur les côtes du Groënland et du Labrador.

On prend le flétan, soit à la corde, soit au chalut, en même temps que les Gades.

Le « balai » ou faux-flétan a le même aspect que l'halibut, mais ne dépasse guère 0 m. 60 et pèse 2 kgs. Sa chair est glaireuse et il n'a aucune valeur marchande.

Il est dommage qu'une grande partie des flétans soit perdue par les équipages des morutiers. Seuls les bateaux munis d'installations frigorifiques peuvent le conserver, car il se dessèche dans le sel, et il n'est pas très vendable comme poisson salé.

A en croire Le Danois ([133]), ce serait pourtant un poisson excellent et susceptible d'être très estimé. Les Français l'abandonnent aux équipages qui en font une petite part de pêche personnelle.

Les flétans du sud *(Psettodes belcheri)*, pêchés en Mauritanie, sont eux aussi savoureux et d'une taille plus marchande que les flétans du nord.

Les Etats-Unis et le Canada capturent, à l'aide de vapeurs et de voiliers spécialement armés, plus de 36.000 tonnes de flétans,

et sont organisés pour l'extraction de l'huile. Le rendement proportionnel des foies est d'ailleurs trois fois moindre qu'avec la morue, mais les teneurs vitaminiques de l'huile de foie de flétan justifient cette extraction.

Les analyses ont, en effet, révélé que la teneur en vitamines A et D est beaucoup plus élevée que dans l'huile de foie de morue : la teneur de l'huile de foie de flétan en vitamine est parfois plusieurs centaines de fois plus grande, et l'on se demande, comme nous l'avons déjà signalé, où le poisson trouve les éléments d'un stockage aussi important.

Pugsley a trouvé chez le flétan 35.000 U.B. (unités bleues) de vitamine A dans l'huile de foie et 80.000 U.B. dans l'huile d'intestin.

D'autre part, Drummond, Hilditch, Randoin et Lunde, ont signalé des huiles de foie de flétan, contenant 50.000 U.I. de vitamines A et 1.100 à 5.200 U.I. de vitamine D par gramme d'huile.

Les Pleuronectidés fournissent d'ailleurs, en général, des huiles plus riches en vitamine D que les Gadidés.

La méthode de préparation des huiles de foie de flétans, diffère un peu de celle de l'huile de foie de morue. Nous aurons l'occasion de revenir sur ce sujet.

L'huile de flétan a été adoptée par le Codex britannique, qui précise les limites de ses constantes physiques.

Comparées aux huiles de foie de morue, les huiles de foie de flétan sont légèrement plus foncées, plus visqueuses, d'une saveur de poisson plus prononcée ; la teneur en insaponifiable est supérieure.

La production mondiale est difficile à connaître. Nous avons pu relever le tonnage des pêches aux Etats-Unis et au Canada, où il atteignait, avant la guerre, plus de 36.000 tonnes.

Pour la France, nous n'avons pas pu trouver de statistiques concernant le tonnage des pêches. Le flétan, dont la pêche n'est pas spécialement organisée, est probablement classé dans les rubriques « plies ou poissons divers » dans les statistiques officielles, qui concernent surtout les poissons utilisés dans l'alimentation.

Pourtant, seul avec le foie de morue, le flétan avait donné lieu jusqu'ici, en France, à des exploitations industrielles ; mais étant donné le peu de valeur marchande de la chair de ce poisson, le ramassage des foies restait encore assez limité.

Comme pour le thon, il apparaît intéressant d'organiser un ramassage rationnel, et si possible officiel, des foies de flétan, pour remédier à la pénurie des foies de morues.

Les Squales

Parmi les squales, les Pleurotrèmes ou requins sont représentés par des genres et des espèces variées, les uns ne mesurant pas plus de 50 cm., les autres, véritables monstres, pouvant dépasser 15 mètres.

Ces omnivores, servis par un odorat très aigu et une énorme puissance musculaire, se nourrissent aussi bien de mollusques et de crûstacés que de poissons et de mammifères.

L'alburazane ou perlon, requin à sept branchies, est capturé par les Japonais qui en extraient l'huile. Le requin-tigre, squale de 5 à 9 mètres, est le plus vorace des requins. Cet habitant des mers chaudes, possède un foie dont l'huile abondante vaut une bonne huile de foie de morue. Les milandres, requins cosmopolites, sont connus en France sous le nom de chiens de mer, et sur les côtes britanniques sous le nom de « oil Sharks » ou Topes. Ils mesurent 2 mètres à 2 m. 50, et peuvent fournir une huile de foie utilisable. Les requins somnolents ou laimargues comprennent une espèce boréale qui fit l'objet d'une pêche importante au milieu du XIX^e siècle.

En 1941, LORMAND et LEGENDRE ([134]), rapportent dans un mémoire quelques précisions sur un Sélacien, la « peau bleue », et sur la possibilité d'envisager ce poisson comme source d'huile vitaminée pharmaceutique. Il nous semble intéressant de rapporter ici leurs observations :

La peau bleue *(Carcharias glaucus)*, est un Sélacien de taille moyenne dont la longueur varie de 2 à 3 mètres, et quelquefois plus. La plupart des individus que les pêcheurs rapportent à terre ont de 1 à 2 m. C'est un animal vorace qui se jette sur un grand nombre de poissons vivants. L'espèce est commune sur nos côtes, et on la trouve fréquemment sur les marchés en toutes saisons. La chair est peu estimée, et ce n'est guère qu'en temps de pénurie que les mareyeurs consentent à l'acheter. L'animal est vidé avant d'être expédié, et le foie très développé comme chez tous les squales, est jeté aux déchets.

Le peu de valeur de ce poisson fait qu'il ne figure pas dans les statistiques de pêche, et qu'on ne peut savoir le tonnage apporté.

Lorsqu'on recueille des peaux bleues de diverses tailles, et qu'on pèse le foie, on constate que celui-ci croît avec la taille, comme Em. André l'avait signalé en 1927.

Voici les résultats de quelques déterminations :

TABLEAU XVII

Longueur du poisson en centimètres	Poids du poisson en grammes	Poids du foie en grammes
105	—	273
115	4.100	137
120	6.200	300
130	7.000	310
150	—	565
150	—	833
170	11.300	1.600
180	20.400	1.700
180	—	2.200
200	—	1.780
290	—	11.000
295	—	2.890
295	—	4.580
350	—	11.000

En s'accroissant, le foie s'appauvrit en eau, et s'enrichit en lipides, comme l'indique les nombres réunis dans le tableau suivant :

TABLEAU XVIII

Longueur du poisson en centimètres.	115	180	200
Teneur du foie en eau %	76,83	37,13	—
Teneur du foie en lipides %	4.72	29,0	31,8

D'ailleurs, les foies des individus de moins de 150 cm., hachés fin, et laissés au repos à froid, ne laissent pas sourdre d'huile par gravité, tandis que ceux des animaux de plus grande taille, traités de même, se séparent en deux couches, dont la supérieure, huileuse, ambrée, et de faible odeur, représente près du tiers du volume total.

Les données déjà anciennes, rassemblées par MARCELET, montrent que cette huile possède une densité de 0,910 à 0,929, un indice d'iode de 90 à 138, et qu'elle renferme de 10 à 20% d'insaponifiable. En 1938 ADAMSON, EVERS et SMITH ont relevé un indice d'iode de 68, et 20,1% d'insaponifiable.

Ces auteurs n'ont pas trouvé de renseignements sur la teneur en vitamines de l'huile de foie de *Carcharias glaucus*, mais, dès 1932, KAWAI et YOSHIDA, étudiant un Sélacien des mers du Japon, *Squalus wakiyea*, notaient la richesse de l'huile de foie en vitamine A, et sa pauvreté relative en vitamine D. Depuis, ASENJO et ses collaborateurs ([135]), opérant à Porto-Rico sur un grand Sélacien *(Carcharinus sp.)* et une petite peau bleue *(Carcharias milberti)*, ont trouvé dans l'huile de foie les deux vitamines, ainsi que PUGSLEY ([136]), opérant sur *Squalus sucklii* de la côte pacifique des Etats-Unis.

LEGENDRE et LORMAND ont extrait l'huile de foie de deux *Carcharias glaucus*, apportés par des pêcheurs à Concarneau.

Le premier mesurait 2 mètres et son foie pesait 1.780 grammes. Celui-ci fut haché, puis séché à l'étuve à 100°, jusqu'à poids constant. Il perdit 37,13% d'eau. L'épuisement de la matière sèche à l'éther donna 29,8% de lipides, ayant l'aspect d'une huile fluide et noire présentant les caractères suivants :

Indice d'acidité	2,2
Indice de saponification	179
Indice d'iode (Codex 1937)	53
Vitamine A en U.I. par gramme	3.500

Le second mesurait 1 m. 80, et son foie pesait 2.200 grammes. Le foie, haché aux ciseaux fut mis à égoutter sur un papier filtre spécial. On obtint ainsi 31,8% d'une huile fluide, blond clair, laissant déposer un floculat blanc, présentant les caractères suivants :

Indice d'acidité	2,8
Indice de saponification	196
Indice d'iode (Codex 1937)	53
Vitamine A, en U.I. par gramme	320

De ces quelques données, on peut conclure que le foie de *Carcharias glaucus*, d'une taille supérieure à 1 m. 50, représente au moins 10% du poids du corps. Il peut fournir au moins

30% d'huile dont la teneur en vitamine A dépend largement du mode d'extraction.

Ces auteurs concluent de ces observations qu'elles sont certainement valables pour tous les Sélaciens adultes : squales et raies, dont on pourrait extraire une huile active si l'on en ramassait les foies.

La Raie

Les Hypotrèmes ou raies comportent des espèces et des formes variées, dont certaines forment la liaison avec les requins. Le poisson-guitare, dont la chair et l'huile de foie sont très estimées sur les côtes de l'Inde, est une raie-requin.

Les huiles de raies étaient utilisées autrefois en thérapeutique et figuraient même au Codex de 1884. Elles sont cependant d'une qualité inférieure à celles de morue. D'après les observations de Lecoq, en 1932, Asmudson, Allar Dyce et Biely, en 1929, et de Brakesby en 1929, les poissons cartilagineux, raies, roussettes, donnent, en effet, des huiles à pouvoir antirachitique inférieur à celui de l'huile de foie de morue.

Le tonnage des pêches était, pour la raie, de 13.470 tonnes en 1937, il était monté à 14.068 tonnes, et en 1938, à 14.778 tonnes. Malgré sa valeur inférieure à celle des foies de morue, l'huile pourrait être utilisée, et le ramassage des foies fournirait une source importante d'huile vitaminée.

Poissons divers

Parmi les poissons producteurs d'huile, il en existe d'autres, dont les foies pourraient éventuellement être utilisés avec profit.

Les Molvidés, tels que la lingue *(Molva molva)* et la lingue d'Amérique ou blue cod *(Ophiodon elongatus)*, sont souvent capturés en même temps que les Gades. Ce sont des poissons à corps cylindriques, très allongés, pouvant mesurer jusqu'à deux ou trois mètres de longueur. Les huiles des foies de la lingue commune et du keila *(Brosmius brosme)*, ont les mêmes qualités que les huiles de Gades.

L'espadon, ou poisson-épée (Xiphiidés), peut être aussi un bon producteur d'huile. C'est un géant de la mer. qui peut atteindre une taille de 6 mètres et un poids de 500 kg. Il parcourt toutes les mers tropicales et tempérées. Il est l'objet

d'une pêche fructueuse sur la côte atlantique des Etats-Unis où il est très abondant.

* * *

Nous voyons donc, de tous ces faits que nous venons de rapporter, qu'un très grand nombre de poissons sont susceptibles de fournir des huiles de foie de qualité souvent égale, et parfois même supérieure à l'huile de foie de morue.

Avant d'en envisager l'utilisation pour des buts pharmaceutiques, il nous semble utile de donner un bref aperçu de l'importance des pêches, en France en particulier, et aussi de l'importance des tonnages des différentes espèces de poisson, en fonction des lieux de pêche et des ports d'arrivages.

Nous avons rassemblé toutes ces données, empruntées au Bulletin Statistique de la France, à l'Annuaire Statistique, et à un exposé sur « Le Poisson », publié par R.Legendre,en1938, ainsi qu'au Manuel des Pêches Maritimes publié par Le Danois et ses collaborateurs en 1936.

Malheureusement, il ne nous a pas été possible de nous procurer des chiffres plus récents que ceux de l'année 1938, publiés par l'Annuaire Statistique, dont le dernier volume a paru en 1941.

Les circonstances actuelles ne facilitent évidemment pas la publication de telles statistiques. De toutes façons, elles ne nous permettraient pas de nous rendre compte de l'évolution des pêches maritimes, en période normale.

RESULTAT DE LA PECHE MARITIME

(Pêche en bateau, et pêche à pied)

TABLEAU XIX (D'après *l'Annuaire Statistique*)

Désignation des produits	Unités de quantités	ANNEE 1934		ANNEE 1937		ANNEE 1938	
		Quantités	Valeur en milliers de francs	Quantités	Valeur en milliers de francs	Quantités	Valeur en milliers de francs
Morue Islande.	Tonnes	55.571	95.582	11.678	23.678	6.070	13.941
Morue Groenland...	—			15.280	37.505	10.209	24.911
Morue Terre-Neuve	—			38.554	92.658	46.372	110.256
Huile. Islande.	Hectolitres			1.742	640	27.741	8.495
Huile. Groenland..	—			5.390	2.158		
Huile. Terre-Neuve	—			9.017	3.551		
Cabillauds.....	Tonnes			989	5.235	1.026	5.419
Merlus ou Colins....	—	7.838	64.283	14.537	94.933	19.983	110.826
Turbots.....	—	1.038	10.899	1.203	11.032	982	14.481
Barbues.....	—			417	4.345	509	7.215
Carrelets ou Plies ..	—	7.539	26.462	7.935	28.558	8.910	38.301
Soles	—	1.699	29.698	1.577	27.683	1.988	37.180
Congres.....	—	2.653	9.152	2.846	11.312	3.513	13.144
Raies.....	—	13.470	33.405	14.068	36.960	14.478	42.342
Mulets et Bars.....	—	1.656	16.202	1.139	11.278	1.857	20.994
Sprats.....	—	1.703	1.123	2.742	3.019	2.448	2.261
Thons blancs (germon)	—	9.597	41.823	8.832	44.263	9.472	55.878
Thons rouges.....	—	2.715	13.222	1.826	9.588	2.444	15.361
Harengs	—	63.439	50.751				
Maquereaux.....	—	23.003	61.418				

CLASSIFICATION DES ARRIVAGES DES POISSONS PAR ORDRE D'IMPORTANCE DANS LES PAYS DU NORD ET DE L'OUEST DE L'EUROPE EN 1934

TABLEAU XX (D'après LEGENDRE)

DESIGNATION DES POISSONS	Quantités
Hareng	1.127.953 tonnes
Morue	1.032.119 —
Eglefin (Haddock)	186.842 —
Sardine	176.405 —
Colin ou merlu	120.088 —
Plie, Carrelet	83.482 —
Merlan	71.515 —
Maquereau	58.735 —

CLASSIFICATION DES PORTS FRANÇAIS D'APRES LES ARRIVAGES DE POISSON FRAIS

TABLEAU XXI (D'après l'*Annuaire Statistique*)

ANNEE 1933		ANNEE 1934	
DESIGNATION DES PORTS	Arrivages en tonnes	DESIGNATION DES PORTS	Arrivages en tonnes
Boulogne	83.858	Boulogne	86.315
Dieppe	22.222	Fécamp	27.740
Lorient	21.024	Dieppe	23.195
Fécamp	13.733	Lorient	22.825
La Rochelle	12.784	La Rochelle	19.961
Douarnenez	11.690	Bordeaux	16.006
Arcachon	8.621	Douarnenez	10.754
Concarneau	5.204	Saint-Malo	9.531

CLASSIFICATION DES PORTS MORUTIERS FRANÇAIS EN 1933

TABLEAU XXII

DESIGNATION DES PORTS	ARRIVAGES
Fécamp	15.440 tonnes
Bordeaux	10.310 —
La Rochelle	9.345 —
Saint-Malo	6.111 —
Saint-Servan	3.340 —
Gravelines	1.742 —

PART DES PECHES EN 1934 SELON LES DIVERSES REGIONS

TABLEAU XXIII

(D'après LEGENDRE)

DESIGNATION DES REGIONS	ARRIVAGES
Mer du Nord	1.008.000 tonnes
Mer de Norvège, Spitzberg et Océan Arctique	779.000 —
Eaux d'Islande	658.000 —
Golfe de Gascogne, Portugal	282.000 —
Baltique	115.000 —
Manche	93.000 —
Skagerrak et Kattegat	91.000 —
Nord de l'Irlande	89.000 —
Sud et ouest de l'Irlande	87.000 —
Feroë	59.000 —
Eaux du Groënland	57.000 —
Eaux de Terre-Neuve	35.000 —

ARRIVAGES DES POISSONS DANS DIVERS PAYS EN 1934 ET VARIATIONS PAR RAPPORT A 1913

TABLEAU XXIV (D'après LEGENDRE)

PAYS	Tonnage débarqué en 1934		Variation % par rapport à 1913
Norvège	796.600	tonnes	+ 9%
Angleterre	691.200	—	— 16
Allemagne	291.200	—	+116
Islande	312.200	—	+239
France	294.100	—	+ 52
Ecosse	256.700	—	— 35
Hollande	136.500	—	— 7
Suède	98.700	—	+ 36
Danemark	86.600	—	+ 34
Feroë	56.300	—	+151
Belgique	28.600	—	+117
Finlande	25.700	—	+ 64
Irlande	7.800	—	— 92

CHAPITRE V

PRÉPARATION DES HUILES DE POISSONS

Après avoir envisagé l'emploi de diverses espèces de poissons comme source d'huile vitaminée, il nous paraît utile de passer en revue les différents procédés qui permettent l'extraction de ces huiles.

Nous envisagerons, tout d'abord, les procédés classiques de préparation de l'huile de foie de morue, et des huiles de foie de poisson, en général.

Ces huiles de foie de poisson sont le résultat d'opérations successives : préparation des foies, extraction de l'huile. épuration, raffinage, etc...

1° *Préparation des foies.* — La préparation des foies se fait à bord des chalutiers. P. Chabre nous rapporte une intéressante description de cette préparation à bord, relatée par Le Gall (137), dans un mémoire sur la pêche en Islande :

« Le chalut amené et vidé sur le pont, la morue passe d'abord « dans la main des « piqueurs », qui, maintenant le poisson à « l'aide d'un crochet acéré fixé à l'étal, le fendent à l'aide d'un « couteau pointu, de la gorge à l'anus, et « l'ébreuillent », c'est-à-« dire enlèvent les intestins ou « breuilles ».

« La morue vidée passe ensuite aux « décolleurs » qui, munis « d'un couteau spécial, lui tranchent la tête déjà bien dégagée « par le travail du piqueur. Les « trancheurs » qui s'en saisissent « ensuite, fendent alors le poisson au niveau de la septième « vertèbre en arrière de l'anus, laissant la portion postérieure « de la colonne vertébrale en place. Un lavage sérieux suit toutes « ces opérations préliminaires et, toute trace de sang étant enlevée

« avec soin, le poisson disparaît dans la cale, affalé par le panneau, « où il tombe entre les mains des « saleurs », qui, après l'avoir « frotté de sel, le disposent à fond de cale, la peau en dessous, « en lits séparés par des couches de sel, puis, lorsque le poisson « salé a suffisamment égoutté, l'arriment définitivement quelques « jours plus tard, bien étendu en couches séparées par des lits « de sel.

« Le « piqueur » qui ébreuille les morues met de côté les foies, « et le matelot chargé de ce travail les reçoit. Celui-ci, appelé « « gogotier », car en argot du bord, un foie s'appelle « gogo », « les trie, les débarrasse de la vésicule biliaire et des membranes « qui y restent adhérentes, les rince et les place dans un panier « où ils s'égouttent. »

A bord des chalutiers, le travail se fait d'une manière identique.

Les foies ont alors une couleur crème, sont très gras au toucher ; leur grosseur varie avec la dimension du poisson, leur consistance est molle. Quelquefois, surtout en fin de saison, les foies présentent vers la face convexe des petits vers enkystés qui s'enlèvent très facilement.

Autrefois, la seule précaution prise était d'enlever la vésicule biliaire et le lavage était très rudimentaire.

De nos jours, on estime que cette opération est parfois nettement insuffisante, et que les traces de sang sont une des causes principales de l'obtention d'huiles fortement teintées.

Le lavage des foies s'effectue avec de l'eau de mer, et sur les foies entiers non broyés. Le lavage à l'eau douce des foies broyés en pulpe est une des causes de la disparition de la vitamine A dans l'huile.

2° *Extraction de l'huile* :

Celle-ci peut se faire par plusieurs procédés, dont un certain nombre ont été maintes fois décrits. P. Chabre, dans une étude sur les huiles de foie de morue, a examiné successivement ces divers procédés, et en a précisé les détails. Nous nous sommes adressés à cet intéressant travail pour y puiser des renseignements sur l'extraction de l'huile de foie de morue ; nous en rapportons ici l'essentiel.

Les procédés d'extraction actuellement en usage peuvent se diviser en :

Extraction naturelle ;

Extraction par la vapeur directe ou indirecte ;

Extraction dans le vide sous gaz inerte ;

Extraction par pulpage ou centrifugation.

Divers autres procédés ont été essayés, nous en résumerons les principes à titre documentaire.

A) Extraction naturelle.

Ce procédé est le plus ancien, et les pêcheurs ont eu de tout temps un tonneau à bord dans lequel ils plaçaient les foies. C'est le procédé de la « fassière » ou « foissière ».

Il consistait à entasser les foies dans une cuve ou dans un tonneau ; par désagrégation et par autolyse naturelle, l'huile se séparait, et il suffisait de la recueillir. Pour activer l'autolyse, on exposait parfois la « foissière » au soleil, ou encore, on versait un seau d'eau chaude.

Il se dégageait aussi de l'eau et du sang qui formaient une couche plus lourde que l'huile qui surnageait, et que l'on décantait. Cette première huile était limpide, d'une couleur jaune d'or très claire, d'odeur peu accusée ; les suivantes prenaient une légère teinte brune qui allait s'accentuant à mesure que se prolongeait le contact avec les foies putréfiés, de sorte que la dernière avait une coloration presque noire.

L'extraction directe est encore pratiquée de nos jours, à bord des voiliers, sur les côtes, par les pêcheurs travaillant pour leur propre compte avec de petites embarcations, et sur quelques points des côtes de Norvège.

B) Extraction par la vapeur directe ou indirecte.

L'extraction par la vapeur est aujourd'hui appliquée universellement.

Ce procédé a été employé pour la première fois en 1848, par Charles Fox de Scarborough. Il introduisit, à cette époque, l'usage de l'eau bouillante et de la vapeur, à Saint-Jean-de-Terre-Neuve. Il fut le premier à préconiser certaines mesures, comme l'usage des foies frais et l'enlèvement de la vésicule biliaire.

Deux procédés sont à ce jour employés : ce sont les procédés de Lofoten, ou de cuisson par chauffage à la vapeur, et le procédé de Finmark, par action directe de la vapeur.

a) *Procédé de Lofoten.* — Le matériel de base dans ce procédé, est une bassine à double fond, et la vapeur n'est pas en contact

avec les foies. Habituellement, on coupe et même on broie les foies avant de les placer dans la bassine. Lorsque celle-ci est suffisamment pleine, on met la vapeur, et l'on agite jusqu'à ce qu'il se produise à la surface une écume blanchâtre, ce qui demande un temps variable, suivant la pression de la vapeur employée. On arrête alors l'opération et on laisse reposer. On obtient l'huile dite « blanche vapeur », légèrement ambrée, quand l'opération a été bien conduite. En poussant le chauffage, on obtient des huiles plus teintées pour l'usage industriel.

Ce procédé est pratiqué principalement en Norvège. Peu d'industriels l'emploient à Terre-Neuve, en Angleterre et en France.

Les marmites pour la cuisson ont été perfectionnés, et sont devenus des appareils assez compliqués, soit pour obtenir un brassage plus efficace, soit pour le chargement ou le soutirage, l'évacuation du résidu, ou la cuisson sous basse pression.

b) *Procédé de Finmark.* — Les chaudières employées pour l'application de ce procédé dans la région de Finmark sont coniques, la pointe tournée vers le bas, et munies d'un robinet de vidange. Après chargement avec des foies non broyés, on place un couvercle qui permet le passage d'un tuyau de vapeur plongeant jusqu'au fond. La vapeur employée a de 4 à 8 kgs de pression et la durée de cuisson n'excède pas 30 minutes. Au bout de ce temps, on arrête la vapeur, et on laisse décanter. On obtient trois couches distinctes : l'huile est au-dessus, puis l'eau de condensation, enfin la pulpe du foie. Par des robinets placés à des hauteurs diverses, on peut décanter successivement l'huile et l'eau. On peut encore recommencer l'opération et l'on obtient des huiles plus teintées à usage industriel.

Cette méthode nécessite peu de matériel et réussit pour de petits producteurs, mais il faut noter que le Finmark produit plus d'huile industrielle que médicinale.

A bord des chalutiers, on utilise une chaudière rudimentaire, placée sur le pont, non loin du poste de tranchage du poisson. La chaudière est munie d'une toile métallique et d'un serpentin percé de trous. C'est dans ce serpentin que la vapeur est amenée, et la cuisson se fait par chauffage direct par la vapeur.

La petite dimension des appareils employés permet un remplissage rapide, donc l'utilisation de foies très frais.

Les deux procédés principaux de Lofoten et de Finmark

ont subi de nombreuses modifications. Parmi celles-ci, nous citerons particulièrement celle qui consiste à placer les foies dans une chaudière à double paroi. Les foies sont chauffés par la vapeur détendue à l'intérieur de cette double paroi ; en même temps, on amène par un tube central, ou par une couronne placée au fond, de la vapeur qui désagrège les foies.

La préparation des huiles doit être faite minutieusement, et fait même l'objet, en Angleterre, de prescriptions et règles spéciales édictées par l'Inspection Administrative des Manufactures pour la fabrication de l'huile de foie de morue.

C) **Extraction sous le vide ou sous gaz inerte.**

Cette méthode est un perfectionnement du procédé de Lofoten par chauffage. Les chaudrons où l'on place les foies de morue peuvent être fermés hermétiquement, et l'on fait un vide partiel avant d'introduire la vapeur dans la double paroi. Grâce à ce procédé, on pense que l'oxydation de l'huile est moins intense pendant la cuisson, soit en raison de la présence d'une moins grande quantité d'oxygène, soit en raison de la température plus basse à laquelle se fait la cuisson.

Le rendement en huile est, d'autre part, un peu plus élevé que dans le procédé ordinaire.

On peut émettre des craintes sur la conservation de ces huiles dans lesquelles les enzymes n'auront été que partiellement détruites.

En raison de ces inconvénients, certains industriels ont essayé de travailler sous pression normale, mais en remplaçant l'air par un gaz inerte, azote ou acide carbonique. Il ne semble pas que ce procédé ait pris une grande extension.

D) **Extraction par pulpage et centrifugation.**

Procédé Hignette. — Dans ce procédé, les foies sont broyés finement, puis soumis, dans une cuve à agitateur mécanique, à une brève injection de vapeur qui en achève la désagrégation et fournit une bouillie fluide et homogène. Celle-ci est envoyée dans une turbine centrifuge à grande vitesse, où elle se rencontre avec un courant d'eau salée chaude. Il en sort un liquide laiteux, chargé de débris cellulaires, et une huile qui, si l'appareil est convenablement réglé, ne renferme que très peu d'eau et d'impuretés organiques. Elle est clarifiée par décantation, filtration ou centrifugation.

D'après HINARD, ce procédé est appliqué en France et en Norvège.

E) **Extraction par électrolyse.**

Ce procédé a fait quelque bruit aux Etats-Unis, vers 1920. Il consiste à traiter par électrolyse les foies broyés et délayés dans une saumure chaude. Le passage du courant provoque la rupture des cellules adipeuses et libère l'huile qu'elles contiennent. L'appareil, composé de plusieurs cuves électrolytiques, fonctionne en continu. Il délivre une émulsion que l'on tamise et fait passer dans un centrifugeur pour en séparer l'huile. D'après HINARD, ce procédé n'a pas eu de suite industrielle.

3° *Epuration, raffinage et magasinage de l'huile de foie de morue.*

L'huile de foie de morue brute obtenue par l'un quelconque des procédés décrits, subit, en général, avant de parvenir à la consommation, diverses opérations d'épuration et même de raffinage.

Cette épuration s'effectue tout d'abord par une filtration sur mousseline ou sur toile, suivie d'une décantation pour éliminer des particules qui seraient restées en suspension.

Parfois l'huile est émulsionnée avec l'eau, et il est nécessaire de filtrer ou de centrifuger.

Dans tous les procédés d'épuration, il y a lieu de prévoir des dispositions permettant un contact aussi court que possible entre l'air et l'huile.

Par les opérations de raffinage, on cherche soit à déstéariner, soit à neutraliser, soit à blanchir l'huile de foie de morue.

Le déstéarinage s'effectue par solidification de la stéarine à une température inférieure à 0°. On obtient ainsi une huile dite « infigeable », claire, et qui a acquis un brillant qui la rend plus agréable à l'œil. Son odeur et son goût sont également améliorés. On constate un enrichissement de l'huile en vitamine A, enrichissement qui n'est dû qu'à la soustraction d'un constituant d'une partie de l'huile.

La neutralisation, dans le cas où celle-ci est indispensable, est obtenue en faisant réagir sur l'huile une solution de soude caustique ou de carbonate de soude, à chaud. Mais ces traitements sont nuisibles à la qualité de l'huile.

Le blanchiment est obtenu soit par barbotage d'air dans l'huile, soit par exposition de celle-ci au soleil.

Ces procédés sont actuellement abandonnés, en raison de leur action nocive sur la valeur thérapeutique de l'huile de foie de morue.

En ce qui concerne le magasinage, nous signalerons simplement que les récipients doivent être adaptés à la quantité que l'on peut fabriquer journellement, remplis rapidement et obturés parfaitement afin d'éviter l'action de l'air ; on peut encore remplacer l'air restant par un gaz inerte, le gaz carbonique ou mieux l'azote.

Enfin, nous signalerons l'importance de l'emploi de flacons de petites dimensions, placés dans un endroit frais et à l'abri de la lumière.

Les techniques d'extraction que nous venons de passer en revue ont surtout été utilisées pour l'huile de foie de morue.

L'huile de foie de flétan, qui peut être obtenue de la même façon que l'huile de foie de morue, est préparée, en général, par traitement des foies desséchés par le sulfate de soude, au moyen d'un solvant convenable, éther ou chloroforme, qui entraîne les lipides. Le solvant est ensuite éliminé par distillation à basse température. On obtient par ce procédé une huile qui n'est pas absolument pure, puisqu'elle renferme les impuretés des solvants, et des peroxydes, ce qui abaisse sa teneur vitaminique au bout d'un certain temps.

Nous avons pu voir, dans les techniques de préparation de l'huile de foie de morue précédemment décrites, qu'une importante partie du travail s'effectue à bord des chalutiers. Les bateaux sont, en effet, pour la plupart, aménagés pour cette préparation ; mais la pêche par petites embarcations oblige les équipages à revenir à terre, ou exige le ramassage par des équipages spéciaux, et le traitement à terre ne peut se faire en temps voulu ; les foies se décomposent, en effet, très rapidement, et il faut pouvoir les traiter cinq à six heures au plus tard après la mort du poisson.

D'autre part, en ce qui concerne la pêche des poissons d'autres espèces, les bateaux ne sont, en général, pas équipés pour l'extraction de l'huile.

Le travail à terre se faisant dans de bien meilleures conditions, le problème qui se pose est celui de la conservation des foies à bord, avant le retour au port.

Une bonne conservation a pour but, non seulement d'éviter la décomposition des foies, mais encore, et surtout, d'empêcher la destruction des vitamines auxquelles l'huile doit sa valeur, et spécialement la vitamine A, particulièrement sensible à la chaleur et à l'oxydation.

Les procédés de conservation des glandes animales actuellement connus, exigent des installations compliquées, onéreuses, qui ne peuvent être montées sur de petits chalutiers dont le faible tonnage ne justifierait pas la dépense.

De nombreux chercheurs ont essayé de mettre au point des procédés permettant de conserver les foies d'une manière simple, peu coûteuse, et facilement applicable à bord.

Nous avons relevé, parmi les différents procédés préconisés, ceux de deux de ces chercheurs qui nous ont paru particulièrement intéressants.

Le premier procédé, que nous devons à F.-E. Menu ([138]), concerne la conservation des glandes animales, et plus particulièrement des foies de poisson destinés à la fabrication des huiles riches en vitamine A.

L'originalité de cette nouvelle technique réside d'une part, dans la méthode de conservation proprement dite, et d'autre part, dans l'appareillage, adapté spécialement à la mise en œuvre.

Les foies sont immergés dans une solution isotonique avec les cellules de ces glandes, solution dans laquelle est incorporé un bisulfite alcalin ou alcalinoterreux, qui empêche les altérations par fermentation. Suivant des variantes, on peut ajouter à cette solution une certaine quantité d'antiseptique non toxique, neutre, soluble dans l'eau, et ne déterminant pas la coagulation, tel que fluorure neutre alcalin, fluorure de sodium, résorcine, acide salicylique ou salicylates, hexaméthylènetétramine, etc...

Pratiquement, les foies sont mis dans des paniers placés les uns sur les autres, en un dispositif tel qu'il permet d'éviter leur entassement. Cet ensemble est placé dans une cuve remplie de solution conservatrice, ce qui assure une immersion totale des glandes. La masse des foies et de la solution est maintenue à basse température par addition de glace pilée, ou d'un mélange de glace pilée et de sel marin, ou encore par la circulation d'une saumure refroidie dans un serpentin. L'isolement thermique du système est enfin assuré par un revêtement calorifuge de la cuve, ou une double enveloppe. En outre, cette cuve peut

communiquer avec un réservoir à décantation et séparation de l'huile entraînée.

Avant le traitement pour l'extraction de l'huile, les foies doivent être lavés et égouttés.

Ce procédé semble présenter de nombreux avantages : tout d'abord, la solution conservatrice est facile à réaliser, et le système de réfrigération ne présente aucune difficulté. De plus, l'appareillage est simple, la manipulation à la portée de tout le monde n'exige pas un personnel particulièrement qualifié ; et il nous paraît facile à installer tant sur de petits chalutiers de faible tonnage que sur ceux dont le tonnage plus important justifiait même jusqu'ici des installations plus coûteuses.

J.-F.-A. Bruzac ([139]) a, par ailleurs, tout récemment, décrit deux procédés qu'il a mis au point, tant en ce qui concerne la conservation des foies de poissons, qu'en ce qui concerne l'appareillage pour leur traitement, pour l'extraction de l'huile.

Le premier de ces procédés apporte de nombreux perfectionnements dans le matériel d'extraction. Celui-ci a été conçu de telle façon qu'il permet le traitement immédiat des foies dès leur arrachage du corps des poissons à bord des chalutiers.

Il consiste schématiquement en une cuve dans laquelle on place les foies, sur un dispositif évitant l'entassement. Ceux-ci sont, soit hachés à l'avance, soit déchiquetés grâce à un système de ciseaux tournant autour d'un axe dans l'appareil même.

La nouveauté qui caractérise l'invention est tout d'abord le système de chauffage sans injection de vapeur qui détruirait la vitamine A, à une température ne dépassant pas 50° ; en outre, un système de robinetterie facilite l'évacuation rapide de l'eau qui exsude des foies ; ce qui permet une décantation sommaire, le raffinage définitif devant être effectué au laboratoire industriel. Il a même été prévu un ingénieux système évitant le retour de cette eau d'exsudation dans la première cuve, retour qui serait à craindre en raison des mouvements imposés à l'appareillage par le tangage ou le roulis.

Enfin, le dernier caractère d'originalité de cette nouvelle technique est la création à l'intérieur de l'appareil d'une atmosphère non oxydante, au moyen d'un gaz inerte, hydrogène, azote ou gaz carbonique, ce qui empêche l'oxydation de l'huile

pendant le traitement, et permet d'obtenir des huiles plus claires et d'une odeur à peine perceptible. Afin d'obtenir le maximum d'efficacité, ce gaz inerte est réchauffé, et la température est maintenue égale dans toute la masse par brassage régulier effectué par un système rotatif de pales hélicoïdales.

Cet appareil a été prévu pour être monté à bord des chalutiers d'un certain tonnage. Il permet de traiter 100 kgs de foie en une seule opération, provenant de 500 kgs de poisson environ. Mais, en réduisant ses dimensions de moitié (soit 75 cm. de hauteur, sur 40 cm. de largeur), on peut parfaitement l'installer sur de petits chalutiers.

Il doit être solidement arrimé à un endroit convenable choisi sur les bateaux de pêche, sur le roof par exemple, en avant de la cheminée, pour le traitement des foies frais dès leur récolte. Diverses modifications peuvent être apportées à la forme et à la disposition des différentes parties de l'appareil ; mais à bord des chalutiers, on a intérêt, dans la plupart des cas, à ce que l'ensemble forme un bloc robuste, facilement et solidement arrimable, pouvant résister aux paquets de mer par gros temps. Le chauffage est aisément obtenu, grâce à la vapeur provenant de la machine.

Ce système présente donc de sérieux avantages : peu encombrant, il peut être installé sur tous les bateaux, même de faible tonnage, et permet le traitement du résultat d'une pêche complète d'un bâtiment. Son nettoyage, très aisé, se fait par un simple jet de vapeur. Il permet enfin d'obtenir des huiles riches en vitamines, car les précautions prises les auront respectées, en particulier parce qu'elles ne seront pas oxydées par un contact prolongé avec l'eau à l'état libre, et n'auront pas été séparées de leur support naturel.

Mais il convient d'envisager toutefois le cas où l'appareil du type décrit ne pourrait pas être monté à bord des chalutiers. Dans ce cas, on peut également le construire à terre dans une usine qui traitera les foies ; mais il faut que leur état de conservation soit suffisant. Pour qu'il en soit ainsi, Bruzac conseille de recueillir les foies et de les mettre dans des caisses au milieu de la glace, ces caisses étant ensuite placées dans des chambres froides. Mais cette manutention est longue, et la pression à laquelle les foies sont soumis risque de leur faire perdre une partie du liquide que l'on veut recueillir ; de plus, l'expérience a prouvé que les huiles produites par ces foies,

bien qu'elles soient d'une couleur claire, d'une saveur et d'une odeur peu prononcées, auront, comparées à des huiles provenant de foies frais et de poissons de même espèce, une teneur en vitamines nettement inférieure. Il préconise de conserver, de préférence, les poissons simplement éviscérés, le foie adhérant encore à la chair, dans des chambres froides. Le corps du poisson enveloppant le foie constitue une sorte de protection calorifuge. La cage abdominale du poisson se referme sur une certaine quantité d'air qui empêche la température de cette partie du corps de s'abaisser. Cette température est toujours supérieure à celle de la glace, et ne détermine pas la séparation de la vitamine A de son support naturel.

Il envisage enfin un mode de conservation, susceptible, à son avis, de donner de bons résultats : les foies, dès leur arrachage, sont mis dans des paniers de dimension convenable pour qu'ils puissent être introduits successivement dans des tonneaux, ou dans des récipients appropriés, contenant une solution isotonique avec les cellules des foies, dans laquelle sont dissous du sulfite et du bisulfite de sodium.

Cette technique ne permet évidemment qu'une conservation de courte durée, et nécessite un lavage méticuleux des foies à l'eau ordinaire, avant traitement. D'autre part, l'immersion des foies présente l'inconvénient de les remettre dans un milieu humide, alors que la méthode s'attache à éliminer par décantation l'eau qu'ils contiennent.

Le traitement à bord est donc préférable ; les huiles obtenues à la suite de ces traitements rapides, sont d'une qualité nettement supérieure à celles obtenues après conservation, aussi courte soit-elle.

Bruzac décrit enfin un autre procédé de traitement des foies de poisson, dont le principe rappelle le procédé électrolytique américain dont nous avons parlé antérieurement.

Cette invention est caractérisée par l'emploi de l'électrolyse et l'action d'un gaz inerte, conjuguées et simultanées.

Les foies, tout d'abord broyés, sont introduits dans un récipient sur les parois intérieures duquel sont fixées des plaques de graphite constituant les électrodes, puis entièrement immergés dans une solution d'un électrolyte, du chlorure de sodium, par exemple. On fait passer le courant, et l'on envoie à la base du récipient, par un dispositif adapté à cet effet, un courant de gaz inerte, hydrogène ou gaz carbonique sous pression.

L'arrivée du gaz détermine un barbotage et une agitation de la masse contenue dans l'appareil. Les foies sont aussi soumis à l'action électrolytique qui détermine la rupture des cellules, et la libération de l'huile.

Le gaz inerte a pour effet d'éviter toute oxydation au cours de l'opération, et permet d'obtenir des huiles de couleur claire, d'une saveur et d'une odeur à peine perceptibles, si les foies sont frais, et en bon état de conservation. Cependant, dans le cas où les foies auraient subi un commencement de décomposition, ce qui donne, par les moyens habituels, des huiles brunes et d'une odeur très désagréable, l'odeur et la couleur seront considérablement atténuées.

A la fin de l'opération, on évacue la masse totale contenue dans l'appareil, et on la recueille dans une essoreuse pour séparer les liquides, puis on centrifuge, et l'on décante l'huile.

Ce procédé paraît, lui aussi, présenter des avantages appréciables. L'appareil, pour traiter 50 kilogs de foies dans une même opération, a des dimensions relativement peu importantes (1 mètre de long., 0 m. 15 de larg., 0 m. 80 de haut.). Le courant de 18 ampères sous 90 volts peut être facilement obtenu à bord des bateaux, et, d'après l'inventeur, les huiles obtenues sont d'une qualité tout à fait remarquable.

Les avantages des appareillages et des techniques que nous venons de décrire ne doivent pas faire oublier que leur adoption à bord des bateaux de pêche comporte pour les armateurs des installations assez onéreuses, mais ne supprime cependant pas la nécessité d'organiser à bord des installations pour conserver le poisson éviscéré ; en effet, si pour la morue, le salage évite cette installation supplémentaire, il n'en est pas de même pour les autres poissons, soit qu'ils perdent leur qualité par le salage, comme le flétan, soit qu'un tel procédé soit nuisible, comme pour le thon, aux traitements ultérieurs qu'on fait subir aux poissons dans les usines de conserves alimentaires.

En ce qui concerne le thon, nous avons vu que, par tradition, les pêcheurs se contentaient de suspendre les poissons sur le pont, au risque d'être obligés de rejeter à la mer le résultat entier de la pêche, dans le cas où le temps devient orageux.

Plusieurs armateurs ont cependant installé sur leurs bâtiments des chambres froides, et le nombre des chalutiers qui en sont pouvus augmente, à la suite de véritables désastres commerciaux, pendant des saisons de pêche, particulièrement

en 1934, où les conditions atmosphériques ont été exceptionnellement défavorables.

C.-R. Muller ([140]) rapporte, en effet, qu'en novembre 1935, sur une flottille de 145 thoniers sans moteur, il y en avait 18 pourvus de chambres froides. Entre 1933 et 1935, il a encore été construit des thoniers sans chambre froide, mais leur installation ultérieure a été prévue, car on a apporté des modifications dans leur gabarit ; et d'autre part, tous les bateaux à moteur ont été installés avec chambre froide.

Dans les conditions actuelles, il nous semble logique de ne pas imposer des charges supplémentaires aux armateurs, et, en ce qui concerne les bâtiments autres que les bateaux morutiers, il paraît possible de concilier les méthodes de conservation des poissons entiers, et celles des foies, et de profiter des installations existant déjà, en y apportant peut-être quelques perfectionnements.

Nous trouvons dans l'ouvrage de C.-R. Muller, concernant la pêche du thon, une description de ces chambres froides, dont l'idée et la réalisation, comme celles des chalutiers thoniers, sont dues à l'ingénieur Krebs, constructeur à Concarneau.

Les chambres installées sur les thoniers consistent en cheminées de bois dans lesquelles on fait passer un courant d'air froid, obtenu au moyen de la glace. Quelques essais ont même été tentés à Douarnenez, en utilisant un mélange de glace carbonique et de glace ordinaire : cette méthode a l'avantage de produire plus rapidement le froid. Une température constante de 4° à 5° est maintenue, comme dans les chambres froides pour la viande.

Cette température ne semble pas suffisamment basse pour assurer la conservation des foies, si celle-ci n'est pas d'une très courte durée.

Nous pouvons envisager un perfectionnement assez simple, peu onéreux, qui assurerait une conservation convenable des foies avant leur traitement.

Il consiste à les recueillir dans des paniers placés les uns au-dessus des autres dans une cuve, en un dispositif évitant l'entassement. La cuve, y compris le couvercle hermétique, est à double paroi, et isolée thermiquement de l'extérieur par un revêtement calorifuge, en liège aggloméré, par exemple. Entre les deux parois de la cuve, on place un mélange réfrigérant ;

glace pilée et sel marin, ou glace carbonique. Un aménagement particulier permet d'introduire un gaz inerte, afin d'éviter l'action oxydante de l'air. Dans le fond de la cuve, un robinet d'écoulement facilite la récupération des liquides qui auraient exsudé pendant le transport.

Les cuves, peu encombrantes, peuvent alors être placées dans la chambre froide, si le bâtiment en comporte une. On peut en multiplier le nombre, dans les chalutiers de fort tonnage, afin de ne pas être obligé d'en augmenter les dimensions, qui peuvent ne pas dépasser 1 mètre de hauteur et 50 cm. de largeur.

L'arrimage de cuves d'aussi petite taille ne présente aucune difficulté.

Un tel procédé évite le contact des foies et de la glace, ce qui, comme l'indique Bruzac, diminue la teneur en vitamine A, par un phénomène qui n'a pas encore été nettement défini : il est probable que la matière huileuse et la matière grasse se figent sous l'influence du froid. Quand les foies sont réchauffés, l'eau qu'ils contiennent se trouve libérée, et entraîne avec elle une partie de la vitamine A qui a peut-être été séparée de son support naturel, l'huile, sous l'influence du froid. D'autre part, le gaz inerte évite l'oxydation de l'huile et de la vitamine A.

Ce procédé évite aussi le contact des foies avec une solution conservatrice, qui, quelle que soit sa composition, leur impose un milieu humide, alors que toutes les techniques s'efforcent d'éliminer l'eau préexistant dans ces glandes.

Les foies, arrivés à l'usine, dans de bonnes conditions de conservation, peuvent alors être traités par un des procédés que nous avons décrits, ou par tout autre procédé.

Mais une condition apparaît, à la lumière de nos connaissances actuelles, comme absolument primordiale, c'est l'isolement complet des foies de toute atmosphère oxydante, et toutes les manipulations, extraction, transvasement, conservation, doivent être faites dans un milieu privé d'oxygène, de préférence en présence d'un gaz inerte qui peut être soit de l'hydrogène, soit de l'azote, soit encore du gaz carbonique.

De même, les huiles une fois traitées doivent être maintenues à l'abri de l'air, et les conditions que nous avons rapportées plus haut, en ce qui concerne le remplissage des récipients, le magasinage et le conditionnement doivent être suivies rigoureusement.

CONCLUSIONS

Dans cet exposé, nous avons essayé de mettre en évidence les qualités des huiles de poisson, et de démontrer que ces qualités n'étaient nullement l'apanage de l'huile de foie de morue, comme on a souvent tendance à le croire.

Nous avons vu que les foies de nombreuses espèces de poissons sont susceptibles de fournir des huiles, dont la teneur en vitamines égale souvent, dépasse même parfois, celle de l'huile de foie de morue.

Ces huiles étant destinées à l'usage médicinal, on conçoit que la pharmacopée doive retenir des préparations d'égal pouvoir thérapeutique.

C'est dans cet esprit que le Codex 1866, le premier qui ait inscrit les huiles de foie de poissons, avait retenu indifféremment les huiles de foie de morue, de raie et de squale, en raison de leurs égales qualités pour l'usage médicinal.

Cette spécification uniquement thérapeutique avait son bon côté à l'époque où les connaissances chimiques et biologiques n'avaient pas atteint leur degré actuel de développement, mais son insuffisance résidait dans l'imprécision portant sur la qualité de l'huile délivrée dans les officines.

Avec le Codex 1884, nous voyons supprimer les huiles de raie et de squale, dont nous savons aujourd'hui les excellentes qualités thérapeutiques, parfois même supérieures à l'huile de foie de morue, seule maintenue à ce Codex, comme à celui de 1908. Dans ces deux Codex, la spécification de l'huile n'est plus d'ordre thérapeutique, mais d'ordre zoologique, ce qui conduit à une inscription trop limitative.

Il faut attendre 1937 pour voir le Codex revenir à une tendance plus libérale, et admettre les huiles de foies provenant de *Gadus morrhua* et *autres Gadidés*.

Il s'agit encore d'une spécification zoologique, mais élargie ; cette conception conduit à deux erreurs contradictoires : d'une part, elle autorise la distribution d'huiles de Gadidés d'une teneur en vitamines A et D inférieure à celle de l'huile de foie de morue ; d'autre part, elle exclut du Codex des huiles de foie de poissons plus riches en vitamines A et D que l'huile de foie de morue et plus satisfaisantes à tous points de vue pour le médecin.

Actuellement, on voit se dessiner les tendances qui seront vraisemblablement celles du prochain Codex : à la spécification thérapeutique du Codex 1866, à la spécification zoologique des Codex 1884 et 1908, il est souhaitable de voir substituer une « huile de foie de poissons officinale », déterminée par des spécifications chimiques et biologiques basées essentiellement sur la teneur en vitamine A, vitamine D, et l'indice d'iode, critère de la teneur des huiles de foie de poissons en acides gras non saturés.

Cette tendance est d'ailleurs celle qui s'est affirmée aux Etats-Unis d'Amérique, avec l'inscription au formulaire de l'American Medical Association d'huiles de foie de poissons définies par leurs teneurs en vitamines.

Et c'est encore cette tendance qui, au moment où nous allions mettre cet ouvrage sous presse, se voit consacrée par un vœu de l'Académie de Médecine, adopté sur la proposition de M. Rouvillois, dans la séance du 9 février 1943 :

« *Devant l'insuffisance des huiles de foie de morue et de* « *flétan, l'Académie de Médecine émet le vœu que tous les* « *foies de poissons, en particulier ceux de merlu, qu'on* « *pêche en grande quantité à La Rochelle, par exemple,* « *soient, dès le vidage du poisson, conservés au froid ou* « *par addition de sel, et utilisés ensuite pour l'extraction* « *des huiles dans un but thérapeutique.* »

BIBLIOGRAPHIE

(122) Abeille (J.) : « Les pansements biologiques : l'huile de foie de morue, accélérateur de la mitose cellulaire ». Thèse Paris, 1939.

(59) Abott, Ahmann et Overstreet : *Am. Journ. of Physiol.* 1939, **126**, 254.

(129) Ageno (A.) et Inchiostri (A.) : *Atti Soc. Méd. Chirg.* Padova 1937, **5**, 391.

(87) Ahmad : *Biochem. Journ.* 1930, **24**, 860-865.

(122) Alechinsky : La vitamine A, agent réparateur tissulaire. (*Soc. Clin. des Hôp. de Bruxelles*, 14 mars 1935. *Bruxelles Médical*, **25**, 19 avril 1935).

(88) Alquier (J.) : « Les aliments de l'homme ». *Rev. Soc. Scient. Hyg. Alim.* III, 1906.

(122) Ambrosi (F.) : Influenza delle vitamine A-D sulla cicatrizzazione dei tessuti. (*Il Policlinico*, 15 giugno 1937. XV, 6).

(5) André (Em.) : *Bull. Soc. Chim.* 1923, **XXXIII**, 469-505.

(23) André (Em.) : « Histoire du développement de la chimie des corps gras ». Masson et Cie, éd., Paris.

(122) André : Action de l'huile de foie de morue sur la cicatrisation des plaies. (*Conc. Médic.*, **8**, 20 février 1938).

(135) Asenjo (C.-F.), Cook (D.-H.) et Axtmayer (J.-H.) : *Puerto Rico Journ. Publ. Health and Trop Med.*, 1937, **12**, 358.

(6) Atwater (W.-O.) : *Rep. Us. Comm. Fish and Fisheries for* 1880. Washington, 1883.

(77) Bailey (B.-E.) : *Contr. Canad. Biol. and Fish*, 1934, **VIII**, 267-274.

(77) Bailey (B.-E.) : *Contr. Canad. Biol. and Fish*, 1933, **VII**, 405-412.

(77) Bailey (B.-E.) : *Progr. Rep. Pacific Biol. Stat. and Fish exp. Stat*, 1933, **16**.

(122) Balachovski (S.) : Sur la possibilité d'insuffisances locales en vitamines. Considérations théoriques et application thérapeutique. (*La Presse Médicale*, **72**, 8 septembre 1934, p. 1404).

(9) Balland : *C.R. Ac. Sc.* 1898, CXXVI, 1728-1731.

(122) Belot, Nahan et Mlle Marquis : Traitement des radio-dermites et plaies atones par l'huile de flétan. (*Bull. et Mém. de la Soc. d'Electro-Radiologie Méd. de France*, **247**, mars 1938, p. 158).

(82) Bilis (C.), Imboden (M.) et Wallenmeyer (J.) : *Journ. of Biol. Chem.* 1934, **105**.

(102) Bilis : *J.A.M.A.* CVIII, 1937, 13.

(112) Boeseken et Mlle Ravenswaay : *Rec. Trav. Chim.* Pays-Bas, 1925, **44**, 241.

(54) Boller (R.) : *Klin. Woch.*, 1936, **15**, 685-686.

(22) Boudet : *Journ. de Pharm. et Ch.*, mai 1844.

(122) Bourgeois (H.) : Traitement de certaines rhinites purulentes par les applications locales de vitamines A. (*Progrès Médical*, **9**, 26 février 1938, p. 298).

(130) Brockmann (H.) et Busse (A.) : *Zeitschr. f. Physiol. Chem.*, 1937, **249**, 176 ; 1938, **236**, 252 ; Naturw., 1938, **26**, 122.

(67) Brockmann et Yung Hwang Chen : *Ztschr. für physiol. Chem.*, 1936, **24**, 129.

(139) Bruzac (J.-F.-A.) : Brevet d'Invention 470-952, 19 août 1942.
— — 27 août 1942.
(105) Bull : *Chemk-Zeit*, 1899, **23**, 996.
(116) Burr (G.) et Burr (M.) : *Journ. Biol. Chem.* 1929, **82**, 345.
(36) Carr et Price : *Biochem. J.* 1926, **20**, 297.
(122) Cervini : La vitamina A e la pomata all'olio di fegato di merluzzo nella pratica chirurgica. (*Gazz. Osp.*, juin 1937).
(21) Chabre (Paul) : « Les huiles de foie de morue », 1936. Masson et C°, Paris.
(14) Channon (H.-J.) et Saby (M.-K.-E.) : *Biochem. Journ.*, 1932, **26**, 2021-2034.
(49) Chapman (M.-P.) « A. Avitaminosis in chicks ». *Vet. Med.*, 1938, **33**, 173-175.
(32) Chatterjee (B.) : *Indian Med. Gaz.*, 1937, **72**, 721-722.
(122) Chevallier (A.) : Le rôle de la vitamine A dans les réactions individuelles. (*Archives de Méd. Générale et Coloniale*, **4**, 1938).
(122) Chevallier (A.), Carcassonne (F.) et Luccioni : Le traitement des brûlures par les applications de vitamine A. (*Le Progrès Médical*, **3**, 16 janvier, 1937, p. 89).
(69) Chevallier (A.) et Chabre (P.) : *C.R. Soc. Biol.*, 1934, **115**, 773. *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1934, **16**, 1451.
(70) Chevallier (A.) et Dubouloz (P.) : *C.R. Ac. Sc.*, 1932, **194**, 174. *C.R. Ac. Sc.*, 1932, **194**, 452. *Bull. Soc. Ch. Biol.*, 1932, **14**, 1076.
(35) Chevallier (A.) et Escarras (A.) : *C.R. Soc. Biol.*, 1937, **125**, 1073-1075.
(122) Chevallier (A.) et Escarras (A.) : Influence de la réserve hépatique en vitamine A sur la vitesse de cicatrisation chez le cobaye (*C.R. Soc. de Biologie*. T. CXXV, 1937, **15**).
(17) Clark (E.-D.) et Almy (L.-H.) : *Journ. Biol. Chem.*, 1918, **33**, 483-498.
(52) Claupen (L.) : *Deutsch. tierârztl. Woch.*, 1937, **45**, 161-164.
(108) Collin, Drummond et Hilditch : *Journ. of Exp. Biol.*, 1934, **11**, 198-202.
(29) Mc Collum et Davis : *Journ. Biol. Chem.*, 1915, **20**, 641.
(100) Copping : *Bull. Chem.*, 1934, **28**, 4, 1516.
(58) Mc Cullough et Dalldorf : *Arch. Pathol.*, 1937, **24**, 486-496.
(128) Davies (W.) and Field (D.-J.) : *Biol. Journ.*, 1937, **2**, 248.
(26) Despont de Fleurance : *Ac. Med.*, 15 juillet 1862 .
(122) Dessaint (J.-J.) ; Sur le traitement des plaies atones par l'huile de foie de morue. (*La Normandie Médicale*, **5**, mai 1938, p. 143).
(18) Dill (D.-B.) : *Journ. Biol. Chem.*, 1921, XLVIII, 73-82.
(132) Dontcheff (L.) et Legendre (R.) : *Rev. Trav. Off. Pêches Mar.*, 1938, II, 447.
(122) Drigalski (Wolf. v.) : Action vitaminique locale dans les pansements à l'huile de foie de morue. (*Zeitschrift für Vitaminforschung*. T. III, 4, octobre 1934).
(71) Drummond (J.-C.) : *Journ. Physiol.*, 1918, LII, 95-109.
(38) Drummond and Baker : *Biochem.* J., 1929, **23**, 274.
(74) Drummond (J.-C.) and Hilditch (T.-P.) : Empire Marketing Board, 1930, *Bull.* **35**, 135.
(131) Drummond and Hilditch : « The relative values of Cod Liver Oil from Various Sources », Londres 1930.
(122) Dupont (J.) : La cicatrisation des plaies chez les diabétiques. (*Paris Médical*, 28 mai 1938).
(122) Durand (Paul, de Courville) : Traitement des ulcères variqueux par les applications d'huile de foie de morue et la compression locale par plaque de zinc. (*Presse Médicale*, **104**, 29 décembre 1937, p. 1894).

(86) Duchesnay (G.) : *Biol. Medic.* 1941, XXI, 197-255.
(85) Edisbury, Lovern, Morton : *Bioch. Journ.*, 1937, **31**, 416.
(44) Edisbury (J.-R.), Morton (R.), Simpkins (G.-W.) and Lovern (J.-A.) : *Biochem. Journ.* 1938, **32**, 118-140.
(65) Emmerie : *Nature*, 1933, **131**, 364 et *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas*, 1938, **57**, 776.
(122) Escarras (A.) : A propos de l'action locale de la vitamine A. (*Le Concours Médical*, **16**, 18 avril 1937, p. 1193).
(45) Euler et Adler : *Svensk-Vet-Akad-Arkiv-Kerni*, II B, 1933, **20** et **21**.
(88) Euler, Hellstrom et Klussmann : *Zeit. Physiol. Chem.*, 1934, **228**, 77.
(117) Evans et Burr : *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1928, **25**, 390.
(11) Fage (L.) et Legendre (R.) : *C.R. Soc. Biol.*, 1914, LXXVI, 284-287.
(122) Feldstein (E.) : L'utilisation locale de la vitamine A en oto-rhino-laryngologie. (*Journal des Praticiens*, **3**, 15 janvier 1938, p. 42).
(122) Finot (A.) : Les grandes questions à l'ordre du jour : l'huile de foie de morue en usage externe. (*Revue Thérap. des Alcaloïdes*, **4** avril 1938, p. 119).
(53) Fredericia (L.-S.) : *Dansk. Med. Selsk-Forhandl*, 1934, 1-16.
(25) Fredericia et Holme : *Amer. Journ. Physiol.*, 1925, **73**, 63.
(93) Freeman (S.) : *Am. Journ. of Physiol.*, 1936, **115**, 701-705 ; **116**, 52-53.
(122) Garnier (G.) : Les pansements à l'huile de foie de morue et à l'huile de flétan. (*Gazette Médicale de France*, **19**, 1er décembre 1937, p. 1046).
(43) Gillam (A.-E.), Heilbron (I.-M.), Jones (W.-E.) and Lederer (E.) : *Biochem. Journ.*, 1938, **32**, 405-416.
(122) Guinchard (B.) : Au sujet du traitement parentéral à l'huile de foie de morue riche en vitamines. (*Revue Médicale de la Suisse Romande*, **11**, 25 septembre, 1937, p. 726).
(80) Harrisson (R.-W.), Pottinger (S.-R.), Lee (C.-F.) and Anderson (A.-W.) : *Us. Bur. of Fish, Invest Rep.*, **28**, 1935, 10 p.
(106) Hartley : J. *Physiol. Chem.*, 1909, **38**, 353.
(20) Haussmann : *Bull. Thérapeut.* Oct. 1837, XIII.
(84) Hawk (P.-B.) : *Journ. of. Biol. Chem.*, 1930, **2**, 87.
(104) Heidduschka et Rheinberger : *Pharmazeut. Centrahl.*, 1911, **52**, 837-838.
(39) Heilbron, Heslop, Morton, Walker, Rea and Drummond : *Biochem. J.*, 1932, **26**, 1178.
(125) Heldt : Station océanique Salammbô. *Bull.* 9, février 1928 ; *Bull.* **18**, avril 1930.
(122) Herscovici (H.) : La vitamine A dans la thérapeutique locale. (*Biodynamisme*, **1**, janvier 1938, p. 17).
(103) Heyerdabl : « New Chem. researches on cod liver oil, in cod liver oil and chemistry » de T. Peckel Moller. Londres et Christiania, 1895. p, 88-89.
(98) Hirota (O.) : *Folia endocrinol.* Japon, 1937, **13**, 43-44.
(12) Hjort (J.) : *Rapp. et P.V. Cons. perm. intern. explor. mer.*, 1914, XX, 168-201.
(73) Hjort (J.) ; *Proc. R. Soc.*, B XCIH, 1922, 440-449.
(12) Hjort and Lea (E.) : *Publ. circ. Cons. perm. intern. explor. mer.*, 1911, **61**.
(122) Horn (Z.) et Sandor : Applications locales de la vitamine A dans le traitement des plaies. (*Deutsch. Med. Woch.*, juillet 1937).
(118) Hume, Nunn, Smedley, Mc Lean and Smith : *Biochem. Journ.*, 1938, **32**, 2162.
(110) Mc Iliney : *Journ. Amer. Chem. Soc.*, 1894, 275 ; 1894, 1084.
(89) Javillier (M.) et Emerique : *C.R. Ac. Sc.* 1930, **190**, 655.

(16) JOHNSTONE (J.) : « The dietetic value of sprat and other clupeoid fishes ». Rep. for 1918 on the faneash Sea Fish Labor, 1919, p. 36-63.
(48) JOYET-LAVERGNE (Ph.) ; *C.R. Soc. Biol.*, 1937, **126**, 650-651.
(121) JUSTIN-BESANÇON et LAROCHE : *Presse Médic.*, 30 mai 1942.
(41) KARRER et HELFENSTEIN : *Helv. Chim. Acta*, 1929, **12**, 1142 ; Wehrli Wett stein. *Helv. Chim. Acta*, 1930, **13**, 1034.
(41) KARRER et MORF : *Helv. Chim. Acta*, 1931, **14**, 1033.
(42) KARRER, MORF et SHOPP : *Helv. Chim. Acta*, 1931, **14**, 1037 et 1131.
(113) KAUFFMAN : *Beritchte dent. Chem. Ges.*, 1926, **59**, 1390.
(7) KONIG (J.) : *Chemische Zusammensetzung der menschlichen Nahrungs und Genussmittel*, 4e éd., Berlin, 1903.
(46) KRAUSE (A.-C.) and SIDWELL (A.-E.) : *Am. Journ. of Physiol.*, 1938, **121**, 215-223.
(122) KRAUTER (H.) : Mécanisme de l'action cicatrisante de l'huile de foie de morue. (*Presse Médicale*, **12**, 9 février 1938, p. 220).
(124) KREBS (A.) : « Le thon (germon). Sa pêche et son utilisation sur les côtes françaises de l'Atlantique ». Société d'éd. géograph. marit. et colon. Paris, 1936.
(122) LASTERADE de CHAVIGNY (J.) : Sur les récents résultats thérapeutiques obtenus par les applications locales d'huile de foie de morue. (Thèse, Paris, 1938).
(127) LE DANOIS : « L'Atlantique. Histoire et vie d'un océan ». Albin Michel, Paris 1938.
(133) LE DANOIS : Mémoire de l'office des pêches maritimes. *Manuel des pêches maritimes*, 1935-1936.
(27) LEDERER (E.-A.) et ROSANOVA (V.-A.) : *Biochimia*, 1937, **2**, 293, 303.
(78) LEE (C.-F.) and TOLLE (C.-D.) : *Indust. and Eng. Chem.*, 1934, XXVI, 446-449.
(137) LE GALL (J.) : « La pêche en Norvège». Mémoire **4** de l'Office Scientifique et Technique des Pêches Maritimes.
(2) LEGENDRE (R.) « Le Poisson ». *Act. Scient. et Industr.*, XIV, Ed. Hermann et Cie, Paris, 1938.
(123) LEGENDRE (R.) : *Ann. Inst. Océanogr.* Nouv. série, **14**, fasc. VI, 1934, 247-418.
(134) LEGENDRE et LORMAND : *B.S.P.* 1941, XLVIII, 224-230.
(111) LÉVY (P.) : *C.R. de Sc.* 1933, p. 549.
(122) LÖHR (W.) : Le traitement des brûlures graves des premier, deuxième et troisième degrés par l'huile de foie de morue. (*Der Chirurg.* T. VII 1er avril, 1934).
(122) LÖHR (W.) : Le traitement des plaies difficilement curables par l'emploi de l'huile de foie de morue. (*Therapie der Gegenwart*, **10**, 1934).
(122) LHÖR (W.) et TREUSCH (K.) : L'action de l'huile de foie de morue, et de l'onguent à l'huile de foie de morue sur les agents des plaies suppurées. (*Zentralblatt fur Chirurgie*, 1934, **31**, 9 août).
(34-115) LÖHR (W.) und UNGER (F.) : *Arch. klin. chirurg.* 1937, **189**, 405-409.
(79) LOVERN (J.-A. : *Nature*, 1934, CXXXIV, 422.
(109) LOVERN (J.-A.) : *Biochem. J.*, 1935, XXIX, 845-849.
LOVERN (J.-A.) and WOOD (H.) *Journ. mar. biol-ass.*, 1937, XXII, 281-293.
(122) DE LUCA (A.-M.) : Cute e vitamina. (*La Riforma Medica*, 6 Agosto 1938, XVI, **31**, p. 1189).
(4) MARCELET (H.) : « Les huiles d'animaux marins ». Béranger, Paris, 1924.
(30) MELLANBY (E.) : *Lancet*, 1919, I, 407 ; *Journ. of. Physiology*, 1919, **2**.
(64) MEUNIER (P.) : *C.R. Ac, Sc.* 1935, **201**, 1250 ; *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1941, **23**, 333 ; *Electrophotomètre P. Meunier*, notice illustrée 16 p., éditée par Jobin et Yvon, Paris-Arcueil, 1940.
(63) MEUNIER (P.) et RAOUL (Y.) : *C.R. Ac. Sc.* 1938, **206**, 1148 ; *Bull. Soc., Chim. Biol.*, 1938, **20**, 861.

(138) Menu (F.-E.) : « Procédé de conservation des glandes animales » Brevet d'invention, 467813, 4 mai 1942.
(13) Milroy (T.-H.) : *Committee, Royal Society*, 1917, **13**.
(40) Moore : *Lancet*, 1923, **23**, 380 et *Biochem. Journ.*, 1930, **24**, 692.
(122) Mourgues-Molines (E.) : Le traitement moderne des grands brûlés (46e Congrès Français de Chirurgie, octobre 1937, *Informations et Rapports*, p. 81).
(122) Mouriquand : L'infection et le terrain dans l'avitaminose A. (*Bull. Acad. de Méd. de Paris*, 1935).
(28) Muller : *Bull. de la Soc. Médic. Pratique*, 1851-52.
(140) Muller (C.-R.) : « La pêche et la conserve du thon en Bretagne », Baillère et fils, Paris, 1937.
(95) Nicolaysen (B.) : *Biochem. J.*, 1937, **31**, 107-121 ; 122-129.
(66) Norris and Church : *Journ. of. Biol. chem.*, 1930, **85**, 477.
(24) Osborne et Mendel : *Journ. of. Biol. Chem.*, 1913, **15**, 331 ; 1914, **17**, 407.
(91) Olcott et Mc Cann : *Journ. Biol. Chem.* 1931, **194**, 285.
(83) Mc Pherson : *Nature*, juillet, 1933.
(33) Poléttini (B.) : *Bol. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1936, II, 951-953.
Pottinger (S.-R.), Lee (C.-F.), Tolle (C.-D.) and Harrisson (R.-W.) : U.S. Bureau of fish. Investig. Rep. **2I**, 1935.
(18) Polimanti (O.) : *Biochem. Zeitsch.*, 1913, LVI, 439-445 ; 1915, LXIX, 145-154.
(122) Pouget (J.) : Peut-on réaliser des « Pansements calmants des plaies et brûlures ». (*Conc. Méd.*, **12**, 20 mars 1938).
(122) Pouget (J.) : Trouble de la mitose cellulaire et cicatrisation. (*Conc. Méd.*, **48**, 27 novembre 1938).
(122) Pozzan (A.) : Influenza della pomata all'olio di fegato di merluzzo sull'evóluzione dei processi di cicatrizzazione. (*Archivo Italiano di Chirurgio*, vol. 46, fasc. 5, juillet 1937, p. 459).
(122) Profichet (G. Ch.) et Gauquelin (R.) : L'huile de foie de morue comme agent cicatrisant. Quelques observations recueillies en 1899-1900 dans le service de François Hue, chirurgien des hôpitaux de Rouen. (*Progrès Méd.*, **50**, 10 décembre 1938).
(136) Pugsley (L.-I.) : *Progr. Rep. Pacific. Biol. Stat.* 1937, n° **31**, 3 ; 1937, n° **34**, 3 ; 1938, n° **35**, 7.
(51) Randoin (L.) : « Les vitamines ». *Act. Scient. et Industr.*, **798**, Hermann et Cie, éd., Paris, 1939.
(75) Randoin (L.) et Simonnet (H.) : « Les données et les inconnues du problème alimentaire ». « La question des vitamines ». *Presses universitaires*, Paris, 1927.
(63) Raoul (Y.) et Janot (M.-M.) : *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1941, **23**, 78.
(68) Raoul (Y.) et Meunier (P.) : *C.R. Ac. Sc.*, 1939, **209**, 546.
(122) Rinne : L'huile de foie de morue, cicatrisant méconnu. (3e Journée Médicale Pharmaceutique Franco-Belge, Lille 1934).
(122) Rinne : Recherche systématique de l'emploi des vitamines par voie externe. (*Archives Médicales Belges*, mars 1935).
(122) Rinne : Le problème de l'emploi des vitamines. (*Bruxelles Médical*, **42**, 18 août 1935, p. 1144, n° 43, 25 août 1935, p. 1182).
(61) Rosenheim et Webster : *Biochem. Journ.* 1927, **21**, III.
(126) Roule : « Les poissons et le monde vivant des eaux ». Delagrave, Paris ; Off. Sc. et Techn. pêches maritimes. Notes et mém. n° **39**, octobre 1934.
(101) Rygh, Dols et Brockmann : *Ztschr. f. physiol. chem.*, 1937, CCXLV, 96-102.
(96) Schour (I.), Tweedy (W.-R.), Chandler (S.-B.), and Engel (M.-B.) : *Amer. Journ. of Pathol.*, 1937, **13**, 971-984.

(37) Steenbock : *Science*, 1919, **50**, 353.
(37) Steenbock et Boutwell : *J. Biol. Chem.*, 1920, **41**, 81.
(56) Sullivan (N.-P.) and Manville (I.-A.) : *Am. J. Pub. Health.*, 1937, **27**, 1108-1115.
(10) Sund (O.) : Underskelser over Brislingeni Norske Farvand-Aarberetn vedk Norg. Fisk, 1911.
(92) Tanret (G.) : *Bull. Soc. de Chim. Biol.*, 1933, **15**, 1946.
(97) Taylor (N.-B.), Weld (C.-B.) and Sykes (J.-F.) : *Brit. J. Exp. Pathol.*, 1935, **16**, 302-309.
(76) Tolle (C.-D.) and Nelson (E.-M.) : *Ind. and. Eng. chem.*, 1931, XXIII, 1066-1069.
(114) Toms : *Analyst.*, 1928, **53**, 69.
(99) Travia (L.) : *Bull. Soc. Ital. Biol. Sper.*, 1936, **II**, 373-374.
Trousseau (I.) : *Traité de Thérapeut.*, 1875, **I**, 366-379.
(3) Tsujimoto : *J. Coll. Eng.* Tokyo, 1908, **4**, 181-191.
(107) Tsujimoto : *J. Coll. Eng.* Tokyo, 1906, **4**, 1-9.
(119) Turpeneim : *Journ. Nutrit.*, 1938, **15**, 351.
(122) Tzanck (A.) et Néret (M^me^ M.-L.) : Ulcères variqueux traités localement par l'huile de flétan. (*Bull. Soc. de Dermato. et de syph.*, **6**, juin 1937, p. 993).
(50) Verder (E.) et Petran (E.) : *J. Infect. Dis.*, 1937, **60**, 193-208.
(47) Wald : : *Nature*, 1934, **134**, 65 et 1935, **136**, 832 et 913.
(55) Will (G.) : *Klin. Woch.*, 1936, **15**, 1281.
(120) William et Anderson : *Physiol. Rev.*, 1937, **71**, 335.
(31) Windaus, Linsert, Suttringhauss et Weidlich : *Liebigs Annalen*, 1931, **492**, 226.
(57) Wolbaeh (S.-B.) : *J. Amer. Med. Assoc.*, 1937, **108**, 7-13.
(94) Yoder (L.) : *Amer. J. Digest. dis. Nutr.*, 1937, **3**, 828-829 ; 829-831.
(72) Zilva et Mura : *Biochem. Journ.*, 1921, XV, 654-659.

VU, Clermont-Ferrand, le 20 février 1943

Le Président du Jury :

A. SARTORY.

VU ET APPROUVÉ :

Clermont-Ferrand, le 20 février 1943

Le Doyen de la Faculté de Pharmacie,

A. SARTORY.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Clermont-Ferrand, le 23 février 1943.

Le Recteur de l'Académie,
Président du Conseil de l'Université.

Pour le Recteur :
Le Vice-Président du Conseil de l'Université

A. DANJON.